



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec :

Présentée et soutenue par :
Mélanie Planton

Le 27 septembre 2013

Titre :
Accidents Vasculaires Cérébraux:
Neuropsychologie, Imagerie multimodale, Remédiation cognitive et Traitement
pharmacologique

ED CLESCO : Neurosciences, comportement et cognition

Unité de recherche :
INSERM U825 "Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques"

Directeur(s) de Thèse :

Pr Jérémie Pariente
Pr François Chollet

Rapporteurs :

Pr Charlotte Cordonnier
Pr Igor Sibon

Autre(s) membre(s) du jury :

Pr Bernard Frances
Pr Richard Lévy

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mes directeurs de thèse, Pr. Jérémie Pariente et Pr. François Chollet, qui ont guidé et accompagné la construction de ces recherches et sans qui ce travail aurait été tout autre.

Merci Jérémie pour m'avoir ouvert la voie de la Neuropsychologie il y a 6 ans et m'avoir donné le goût à la recherche médicale. Ta passion pour la neuropsychologie est communicative ! Merci pour ta confiance et ta disponibilité. Tu as supporté avec résignation mes râleries, courage ... ça va continuer !

Merci monsieur François Chollet, pour m'avoir intégrée à votre équipe clinique, merci pour la pertinence de vos questionnements scientifiques et votre enthousiasme dans tous ces projets.

J'exprime toute ma gratitude aux membres de ce jury de thèse qui ont accepté de juger ce travail, à Madame Charlotte Cordonnier, Monsieur Bernard Frances, Monsieur Igor Sibon, et à Monsieur Richard Levy.

Merci Jean-François Albucher pour votre investissement et votre disponibilité, vos conseils et votre soutien constant. C'est sincèrement un plaisir de travailler avec vous.

Un grand merci à Nicolas Raposo, pour ce travail d'équipe agréablement mené.

A Blandine Acket pour ton aide tout au long de ce travail.

A Patrice Péran pour tes conseils précieux en neuroimagerie et ta disponibilité dans les moments épineux.

A Aicha pour ton aide et ta bonne humeur tout au long de notre année de collaboration. Merci d'avoir propagé tes sourires.

A Béatrice, Catherine, Bérengère, Céline, Marion, Lola et Pauline, c'est un régal de travailler au quotidien avec vous. Quelle équipe de filles extraordinaires !

Aux patients qui ont accepté de participer aux études, et nous ont fait confiance et sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.

Merci grandement aux permanents de l'INSERM, Hélène, Nicolas, Nathalie, Lucette, Jean Pierre, Josette, Martine, Eric et tous les autres pour votre soutien et votre bonne humeur. Merci à Pierre Celsis pour m'avoir accueillie dans son laboratoire de recherche. Et bien évidemment un grand merci aux étudiants de cette unité recherche : quelle énergie ! Merci chers étudiants pour votre

gaieté, nos échanges et nos collaborations qui sont une pièce maitresse de ce travail. Et toi, Laure, éternelle colocataire, merci pour tous ses agréables moments.

A Lola, ma coloc et collègue de travail, je te remercie pour ton écoute, ton enthousiasme, ta joie de vivre au quotidien. C'est si simple avec toi.

Bien évidemment, je remercie aussi tous ceux qui sont présents dans ma vie et qui m'ont soutenu pendant cette période épique qu'est la thèse. Alors merci à toute la clique des copains, merci de me faire si souvent rire, merci pour vos délires... souvent incontrôlables. Enfin je remercie du fond du cœur mes parents et Paul, pour leur soutien de tous les instants.

RÉSUMÉ

Si les séquelles fonctionnelles des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) sont fréquentes et responsables de déficits moteur, sensitif et langagier, les séquelles cognitives invisibles, contribuent au handicap. Tout au long de ce travail, nous dessinerons le profil neuropsychologique de patients victimes d'un accident ischémique transitoire, d'un AVC ischémique et hémorragique. Nous verrons ensuite dans quelles mesures les mécanismes de plasticité cérébrale sont mis en jeu dans l'ischémie cérébrale et comment il est possible de moduler les réseaux fonctionnels de la cognition via une prise en charge en remédiation cognitive. Il s'agira enfin d'aborder la physiopathologie des hémorragies intracérébrales à l'aide de marqueurs cliniques, anatomiques et moléculaires dans le but de mieux caractériser l'étiologie de la maladie et ainsi aider au diagnostic clinique.

Mots clés : Accident Vasculaire Cérébral, Cognition, Imagerie, Remédiation Cognitive, Pharmacologie, Amyloïde vasculaire

ABSTRACT

If the functional outcomes of stroke are common and closely related to motor, sensory and language deficits, cognitive disorders, invisible, contribute significantly to the disability and are still poorly understood in the general population. Throughout this work, we will draw the neuropsychological profile of patients victim of a transient ischemic attack, ischemic and hemorrhagic stroke. We will then see in which extend the mechanisms of brain plasticity are involved in cerebral ischemia, and how it is possible to modulate the functional networks of cognition thru cognitive remediation. We will finally discuss the pathophysiology of intracerebral hemorrhage using clinical, anatomical and molecular markers in order to better characterize the etiology of the disease and thus help clinical diagnosis.

Key words: Stroke, Cognition, Imaging, Cognitive Remediation, Pharmacology, Vascular amyloid

ABRÉVIATIONS

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale

AChEI : Inhibiteur de l'acétylcholine estérase

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : Amyloid Precursor Protein

AV45 : (E)-4-(2-(6-(2-(2-(18)F-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-N-methyl benzenamine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BOLD : Blood Oxygen Level Dependent

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

GAL : Galantamine

HIC : Hémorragie IntraCérébrale

HIC csc. : Hémorragie intracérébrale cortico-sous-corticale

HIC p. : Hémorragie intracérébrale profonde

HSB : Hyperintensités de la Substance Blanche

HTA : Hypertension artérielle

IC : Infarctus Cérébral

IQCode : Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Eldery

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

MA : Maladie d'Alzheimer

MBs : Microbleeds

MMSE: Mini Mental State Examination

mRs: modified Rankin Scale

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

P-GAL: Placebo-Galantamine

PIB: Pittsburgh compound B

PRC: Programme de Revalidation Cognitive

ROI: Region of Interest

SUV: Standard Uptake Value

SUV_R: Standard Uptake Value ratio

TEP: Tomographie par Emission de Positons

VaD: Vascular Dementia

VCI: Vascular Cognitive Impairment

VCIND: Vascular Cognitive Impairment No Dementia

Table des matières

Introduction	2
Accident Vasculaire Cérébral : Première cause de handicap, deuxième cause de démence, troisième cause de mortalité	4
I. AVC : plusieurs pathologies	4
1. Infarctus cérébraux et Accident ischémique transitoire	4
1.1. Physiopathologie de l'infarctus cérébral et de l'accident ischémique transitoire	5
1.1.1. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	5
1.1.2. Etiologies possibles.....	5
1.1.3. Topographie des ischémies cérébrales et syndromes neurologiques	6
1.2. L'infarctus cérébral : diagnostic et incidence	7
1.2.1. Diagnostic de l'infarctus cérébral	7
1.2.2. Incidence et taux de mortalité dans l'infarctus cérébral	8
1.3. L'accident ischémique transitoire : diagnostic, manifestations cliniques et incidence	9
1.3.1. Diagnostic de l'AIT.....	9
1.3.2. Incidence des AIT et complications possibles.....	10
2. Hémorragie intracérébrale	10
2.1. HTA : principal facteur de risque des hémorragies cérébrales	11
2.2. Angiopathie amyloïde cérébrale : une cause fréquente chez le sujet âgé.....	13
2.2.1. Mécanisme pathogène de l'angiopathie amyloïde cérébrale	14
2.2.2. Diagnostic de l'angiopathie amyloïde cérébrale	16
II. Déclin cognitif d'origine vasculaire	19
1. Aspect historique du déclin cognitif d'origine vasculaire	19
2. Prévalence du déclin cognitif d'origine vasculaire.....	19
2.1. Vascular Cognitive Impairment No Dementia	20
2.2. Vascular Dementia	21
3. Aspect neuropsychologique du déclin cognitif d'origine vasculaire.....	23
3.1. Troubles neuropsychologiques « classiques » à la phase aiguë d'un AVC et lésions stratégiques pour la cognition	23
3.2. Infarctus et Cognition	25
3.3. Accident ischémique transitoire et cognition.....	27
3.4. Hémorragie cérébrale et cognition.....	29
3.5. Aspects psycho-comportementaux du déclin cognitif d'origine vasculaire	31
3.6. Répercussions dans les activités de la vie quotidienne.....	33

III.	Marqueurs en imagerie cérébrale du déclin cognitif	37
1.	Imagerie par Résonance Magnétique.....	37
1.1.	Lésions vasculaires asymptomatiques, Imagerie de Résonance Magnétique structurale et Cognition	37
1.1.1.	Infarctus « silencieux »	37
1.1.2.	Anomalies de la substance blanche	40
1.1.3.	Microsaignements	42
1.2.	Lésions vasculaires symptomatiques, Imageries de Résonance Magnétique et Cognition	45
1.2.1.	L'apport de l'Imagerie de diffusion dans l'étude de la cognition.....	46
1.2.2.	L'apport de l'Imagerie par spectroscopie dans l'étude de la cognition	47
1.2.3.	L'apport de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle dans l'étude de la cognition	48
2.	Imagerie moléculaire.....	52
2.1.	Marqueurs du métabolisme cérébral en Tomographie par Emission de Positons	52
2.2.	Marqueurs amyloïdes en Tomographie par Emission de Positons.....	53
2.2.1.	Relation entre maladie d'Alzheimer et Angiopathie amyloïde cérébrale	57
2.2.2.	Imagerie amyloïde et Angiopathie Amyloïde Cérébrale	57
IV.	Prises en charge non médicamenteuse et médicamenteuse des troubles cognitifs d'origine vasculaire	62
1.	Remédiation cognitive	62
2.	Intervention pharmacologique	64
3.	Prise en charge combinée.....	68

Partie Expérimentale..... 71

Etude 1 : Altération neuropsychologique après un premier infarctus cérébral symptomatique chez des patients avec bonne récupération fonctionnelle à 3 mois de l'épisode aigu.	72
Limites et Perspectives.....	81

Etude 2 : Réorganisation Neuronale après un premier Infarctus Cérébral symptomatique : étude en IRMf..	82
1. Justification scientifique de la recherche.....	82
2. Objectifs de l'étude	85
3. Population et Méthode.....	85
4. Analyses statistiques	95
5. Résultats expérimentaux	97
6. Discussion.....	107

Etude 3 : Evaluation de l'efficacité de la galantamine versus placebo associée à une revalidation neuropsychologique chez des patients présentant un trouble cognitif après un premier infarctus cérébral : étude en neuroimagerie fonctionnelle.....	116
1. Justification scientifique de l'étude	116
2. Objectifs de l'étude	118
3. Population et Méthode.....	119
4. Résultats expérimentaux	135
5. Discussion.....	150
Etude 4 : Neuroimagerie moléculaire et altération cognitive après une hémorragie intracérébrale	158
1. Justification scientifique de l'étude	158
2. Objectifs de l'étude	161
3. Population et Méthode.....	161
4. Analyses statistiques	167
5. Résultats expérimentaux	173
6. Discussion.....	188
Etude 5 : Angiopathie Amyloïde Cérébrale et Imagerie Moléculaire : Cas clinique d'une mutation du gène de l'APP	199
Discussion.....	207
Discussion générale.....	208
Bibliographie.....	211
Annexes	228
Annexe 1 : Tests neuropsychologiques	229
Annexe 2 : Caractéristiques cliniques des sujets contrôles AIT – Etude 2.....	242
Annexe 3 : Effets principaux et coordonnées anatomiques des activations fonctionnelles moyennes retrouvées chez le groupe contrôle AIT lors de la tâche de N-back – Etude 2.....	246
Annexe 4 : Effets principaux et coordonnées anatomiques des activations fonctionnelles moyennes retrouvées chez le groupe patient lors de la tâche de N-back – Etude 2	247
Annexe 5 : Caractéristiques des patients – Etude 3.....	249
Annexe 6: Effets principaux et coordonnées anatomiques des activations fonctionnelles moyennes retrouvées lors de la tâche de N-back a E1, E3 et E4 - Etude 3.....	251
Annexe 7: Evolution individuel du signal BOLD entre E1 et E3 et entre E3 et E4 (p<0.05, Family Wise Error, k>20) – Etude 3	252
Annexe 8 : Classification de Fazekas et Schmidt –Etude 4.....	266
Annexe 9 : Echelle BOMBS (Brain Observer Micro Bleed Scale)- Etude 4.....	267
Annexe 10 : Caractéristiques démographiques, morphologiques et imagerie des hémorragies intracérébrales primaires- Etude 4.....	268

TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

Tableau 1 : Classification TOAST des sous-groupes d'AVC ischémiques aigus	6
Tableau 2 : Symptômes identifiés correspondant au diagnostic d'AIT probable ou possible.....	9
Tableau 3 : Critères d'AAC de Boston	17
Tableau 4: Données démographique et clinique à l'inclusion	97
Tableau 5 : Données neuropsychologiques des deux groupes de sujets	99
Tableau 6 : Détails des données comportementales à la tâche de N-Back chez les groupes AIT et IC.....	100
Tableau 7: Caractéristiques démographique et clinique des patients inclus	136
Tableau 8 : Analyse individuelle des changements du signal BOLD observés à E1, E3 et E4, sur le contraste 2>0 Back à la tâche de N-Back exprimés en nombre de voxels	142
Tableau 9 : Détails des données comportementales à la tâche de N-Back obtenues à E1, E3 et E4.....	144
Tableau 10 : Données neuropsychologiques aux différents temps d'évaluation (E1, E3 et E4).	146
Tableau 11 : Données psycho-comportementales, de plainte cognitive et de qualité de vie à E1 et E4.....	146
Tableau 12 : Evolution individuelle sur les domaines cognitifs testés à E1, E3 et E4.....	149
Tableau 13 : Liste des ROI groupées par région	170
Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus	175
Tableau 15 : Nombre de MB _s moyen chez les patients HIC csc. et HIC p.	180
Tableau 16 : Analyse visuelle des examens TEP AV45	180
Tableau 17 : TEP AV45, fixation moyenne sur 6 régions d'intérêts exprimée en SUV _R et sur le rapport de fixation Occipital/globale	183
Tableau 18 : Données neuropsychologiques des patients HIC csc. et HIC p.	188

Figures

Figure 1 : Vascularisation artérielle cérébrale, polygone de Willis.....	7
Figure 2 : Localisation des hématomes intracérébraux	13
Figure 3 : Caractéristiques histopathologiques de l'AAC	14
Figure 4 : Représentation schématique du spectre de manifestations hémorragiques et ischémiques de l'AAC, visibles en IRM	15
Figure 5 : IRM, T1 : Infarctus silencieux.	38
Figure 6 : IRM, Flair : Changements dans la substance blanche liés à l'âge : trois grades de sévérité selon l'échelle modifiée de Fazekas.....	41
Figure 7 : Apparition de nouveaux microsaignements en T2* au cours du suivi d'un patient	43

Figure 8 : Autoradiogrammes de tissu cérébral congelé, marqué par l'AV45 chez des patients MA et sujets contrôles.....	54
Figure 9 : Coupes sagittales et axiales de TEP scanners de sujets représentatifs.....	56
Figure 10 : Représentation axiale du DVR distribution volume ratio en TEP PIB.....	59
Figure 11 : Différences cognitives à l'échelle ADAS-cog (évaluation de fin de traitement VS évaluation de la baseline) chez des patients VaD traités par AChEIs ou mémantine à différentes doses médicamenteuses.....	69
Figure 12 : Modèle de Baddeley (2000)	83
Figure 13 : Recrutement et suivi des participants	91
Figure 14 : Tâche de N-Back	95
Figure 15 : Représentation des performances moyennes et des temps de réaction moyens à la tâche de N-Back chez le groupe contrôle (AIT) et patient (IC, Infarctus cérébral).	100
Figure 16 : Activations fonctionnelles moyennes (0 Back, 1 Back, 2 Back, 2>0 Back) chez le groupe contrôle AIT (n=10).....	101
Figure 17 : Activations fonctionnelles moyennes (0 Back, 1 Back, 2 Back, 2>0 Back) chez le groupe patient (n=15).....	103
Figure 18 : AIT > IC, différence d'activations au contraste 2>0Back	104
Figure 19 : IC > AIT, différence d'activations au contraste 2>0Back	104
Figure 20 : Corrélation entre les temps de réaction à la tâche du 2 Back et l'activité cérébrale au contraste 2>0 Back dans le cuneus et le précuneus à droite dans le groupe contrôle.....	105
Figure 21 : Corrélation entre les temps de réaction à la tâche du 2 Back et l'activité cérébrale au contraste 2>0 Back dans le noyau caudé droit chez les patients.....	106
Figure 22 : Corrélation entre les pourcentages de bonnes réponses à la tâche du 2Back et l'activité cérébrale au contraste 2>0 Back dans le cingulaire médian et l'aire motrice supplémentaire à droite chez les patients	106
Figure 23 : Corrélation entre le pourcentage de bonnes réponses à la tâche du 2Back et l'activation maximale dans le cingulaire antérieur et le noyau caudé à droite chez les patients	107
Figure 24 : Mode de recrutement des patients.....	124
Figure 25 : Déroulement de l'étude	131
Figure 26 : Organigramme du recrutement des patients.....	135
Figure 27 : Images moyennes au contraste 2>0 Back obtenues à E1, E3, E4.....	137
Figure 28 : Comparaison intragroupe au contraste 2>0 Back, E1>E3.....	138
Figure 29: Comparaison intragroupe au contraste 2>0 BACK, E4>E3	139
Figure 30 : Comparaison intragroupe au contraste 2>0 BACK, E1>E4	139
Figure 31 : Cartes de présence entre E1 et E3 et entre E3 et E4	141
Figure 32 : Représentation visuelle des données comportementales à la tâche de N-Back obtenues à E1, E3 et E4.....	143
Figure 33 : Déroulement et suivi des patients	166
Figure 34 : Exemple d'une segmentation manuelle d'un hématorne lobaire (patient FB01) sur séquence T1 3D, coupes axiales 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 201.....	172

Figure 35: Exemple d'une segmentation manuelle de l'oedeme cérébral (PATIENT FB01) sur séquence T1 3D, coupes axiales 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 201.....	172
Figure 36: Recrutement des patients.....	174
Figure 37 : Représentation de la dispersion des volumes des hic et de l'oedeme cérébral	176
Figure 38 : Epaisseur corticale moyenne sur l'hémisphère sain chez le groupe HIC csc. et hic p.	177
Figure 39 : Représentation de la dispersion des volumes hippocampiques de l'hémisphère sain chez les groupes de patients	178
Figure 40 : Représentation de la dispersion des scores de Fazekas chez le groupe HIC csc. et le groupe HIC p.....	178
Figure 41 : TEP AV45	181
Figure 42 : TEP AV45, fixation corticale globale de l'hémisphère sain exprimée en suv_R	182
Figure 43 : SUV_R individuelle sur les 6 régions d'intérêts et suv_R individuelle corticale globale	183
Figure 44 : Représentation des dispersions des SUV_R dans la substance blanche chez les deux groupes de patients	184
Figure 45 : Dispersion des SUV_R chez les deux groupes de patients	185

CADRE THÉORIQUE

INTRODUCTION

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) sont un problème majeur de santé publique, qui a justifié des politiques de prévention, des dispositifs de prise en charge en urgence et des soins de suite pour prendre en charge leurs séquelles. Ils sont la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de mortalité en France. Ils se traduisent par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal. En France, l'incidence annuelle est estimée entre 130 000 à 150 000 cas.

Si les séquelles fonctionnelles des AVC sont fréquentes et responsables de déficits moteur, sensitif et éventuellement de difficultés linguistiques, le « succès » dans leur prise en charge a été lié à la récupération fonctionnelle de ces troubles. Néanmoins, les séquelles cognitives perceptibles d'emblée ou secondairement, contribuent largement au handicap et sont pourtant encore mal connues dans la population générale. Elles peuvent interférer dans les activités de vie sociale, familiale et professionnelle du patient et empêchent le retour à une vie antérieure.

Les techniques d'imagerie se sont révélées des outils majeurs sur le plan clinique tant pour l'aide au diagnostic mais également pour une meilleure compréhension des lésions neuropathologiques. Les altérations macroscopiques peuvent aujourd'hui être étudiées *in vivo*, grâce à l'IRM du tenseur de diffusion, à la spectroscopie ou à l'IRM fonctionnelle par exemple, qui toutes s'intéressent à la connectivité entre les différentes structures cérébrales et permettent également de mieux comprendre les mécanismes compensatoires mis en jeu dans la pathologie.

Enfin, les avancées dans le domaine de la physiopathologie des AVC ont permis de mieux comprendre les mécanismes vasculaires sous-jacents aux pathologies cérébrovasculaires (phénomène d'excitotoxicité, inflammation post -ischémie, déficience en acétylcholine, présence d'amyloïde vasculaire, ...) et ainsi de développer des cibles thérapeutiques. Afin de faciliter la

mise au point de ces nouveaux traitements, il convient de parfaire nos connaissances de la physiopathologie des AVC en pathologie humaine.

Dans ce travail, nous allons présenter 5 études. Nous nous intéresserons à la cognition des patients victimes d'un premier infarctus cérébral (étude 1 et 2) et d'une hémorragie intracérébrale primaire (étude 4). Nous étudierons l'impact d'une remédiation cognitive sur des cartes d'activations fonctionnelles chez des patients porteurs d'un trouble cognitif après un premiers infarctus cérébral (étude 3). Nous verrons comment à l'aide d'un marqueur de l'amyloïde il est possible de différencier deux populations de patients ayant présenté une hémorragie intracérébrale primaire (étude 4). Enfin, nous rapporterons le cas d'un patient porteur d'une duplication du locus APP responsable d'une angiopathie amyloïde cérébrale génétique (étude 5).

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL : PREMIERE CAUSE DE HANDICAP, DEUXIEME CAUSE DE DEMENCE, TROISIEME CAUSE DE MORTALITE

I. AVC : PLUSIEURS PATHOLOGIES

Les AVC sont définis par la survenue brutale d'un déficit neurologique focalisé dont la topographie correspond à l'anatomie d'un territoire artériel. Le terme d'AVC masque néanmoins une importante hétérogénéité, par la nature ischémique ou hémorragique de l'AVC, par occlusion ou par rupture cérébrale d'un vaisseau cérébral de petit ou de grand calibre et enfin par ses mécanismes étiopathogéniques sous-jacents. Dès lors, on peut distinguer 4 grands types d'AVC : l'infarctus cérébral (IC), l'accident ischémique transitoire (AIT), l'hémorragie intracérébrale (HIC), et la thrombose veineuse cérébrale (TVC). Ils se différencient par leur incidence, leur diagnostic, leur traitement à la phase aiguë, leur prévention et leur évolution clinique.

Dans ce travail, nous étudierons 3 types d'AVC - l'infarctus cérébral, l'accident ischémique transitoire et l'hémorragie intracérébrale - au travers de cinq études.

1. *INFARCTUS CÉRÉBRAUX ET ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE*

Les infarctus cérébraux résultent de l'occlusion d'une artère cérébrale qui prive une zone du cerveau en oxygène et en glucose. Selon la durée de l'occlusion et de l'importance de la baisse de perfusion en aval, l'ischémie cérébrale pourra être sévère et conduire à la constitution d'un infarctus cérébral ou elle ne pourra être que fonctionnelle et alors responsable d'un déficit neurologique bref et spontanément réversible. Ce dernier phénomène est qualifié d'accident

ischémique transitoire si les examens d'imagerie confirment l'absence de lésion ischémique constituée.

1.1. Physiopathologie de l'infarctus cérébral et de l'accident ischémique transitoire

1.1.1. Facteurs de risque cardiovasculaire

L'âge, l'élévation de la pression artérielle, le diabète et le tabagisme semble être impliqués dans tous les sous types d'AVC. L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque modifiable le plus puissant, dans les deux sexes et ce, quel que soit l'âge. Il multiplie le risque d'infarctus cérébral par 4. Il est présent chez 40 à 85% des patients ayant présenté un infarctus cérébral (Sacco et al., 1999).

L'hypercholestérolémie, la consommation d'alcool et le surpoids sont également des facteurs de risque indépendants (Breteler et al., 1994; Casolla et al., 2012). Ces facteurs de risque cardiovasculaire dans l'IC, l'AIT ou les HIC sont aujourd'hui parfaitement identifiés et sont à la base d'une prévention primaire et secondaire dont l'efficacité a été prouvée. Les migraines avec aura ou associées à l'HTA ou à la prise d'oestroprogestatifs constituent également des facteurs de risque (Bigal et al., 2009). Il faut ajouter le syndrome d'apnée du sommeil (Hermann et al., 2008). Les facteurs démographiques tels que le sexe masculin, le bas niveau d'éducation ou encore l'origine ethnique occidentale sont également fréquemment rapportés (Barba et al., 2000). Des données génétiques soulignent l'intervention du génotype e4 de l'apolipoprotéine E (Biffi and Greenberg, 2011; Brouwers et al., 2012; Wagle et al., 2010).

1.1.2. Etiologies possibles

L'ischémie cérébrale est un syndrome aux causes multiples. Trois étiologies dominent : les embolies d'origine cardiaque, les maladies des petites artères cérébrales et l'athérosclérose des

artères cervicales, intracrâniennes ou de l'aorte. D'autres causes plus rares peuvent être rencontrées, il s'agit de la dissection des artères cervicales ou intracrâniennes, ou des thrombophilies par exemple. Le diagnostic étiologique repose alors sur la réalisation d'explorations complémentaires et l'application de critères diagnostiques précis. Néanmoins, un nombre élevé d'AVC reste de cause indéterminée. Les critères les plus utilisés sont ceux de l'essai TOAST (TOAST pour Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (Adams et al., 1993)), qui permettent de déterminer le sous type d'AVC mais aussi d'en préciser le pronostic, le risque de récurrence et le choix du traitement.

- Athérosclérose des grosses artères (embolisme, thrombose)
- AVC cardio-embolique
- Occlusion des petits vaisseaux (lacune)
- AVC d'autres causes déterminées
- AVC de cause indéterminée
 - a, deux ou plusieurs causes identifiées
 - b, évaluation négative
 - c, évaluation incomplète

TABEAU 1 : CLASSIFICATION TOAST DES SOUS-GROUPES D'AVC ISCHEMIQUES AIGUS

Adams H, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

Dans une revue de quatre études réalisées en population générale et regroupant 1632 patients (Schultz, 2003), les auteurs ont déterminé que 19 à 27 % sont d'origine cardio-embolique, 16 à 23 % sont des infarctus lacunaires, 13 à 17 % des infarctus sont dus à l'athérosclérose, 2 à 6 % ont une autre cause et 35 à 42 % restent de mécanisme inconnu.

1.1.3. Topographie des ischémies cérébrales et syndromes neurologiques

La vascularisation artérielle du cerveau est schématisable en deux territoires artériels : le système carotidien qui irrigue la plus grande part de l'encéphale dans sa partie antérieure et le

système vertébro-basilaire qui se distribue au contenu de la fosse postérieure et à la moelle. Les deux systèmes sont reliés par des ponts anastomotiques en dessinant un polygone dit de Willis. Ce dernier est constitué des deux artères carotides internes et du tronc basilaire lui-même issu de la fusion des deux artères vertébrales et des artères communicantes antérieures et postérieures. A partir du système carotidien, 5 artères prennent naissance : les artères cérébrales antérieures droite et gauche, jointes par l'artère communicante antérieure et les artères cérébrales moyennes gauche et droite. A partir du système vertébral, on peut observer les artères cérébrales postérieures gauche et droite, d'où naissent également les deux artères communicantes postérieures qui servent à relier les artères cérébrales postérieures aux artères carotides internes.

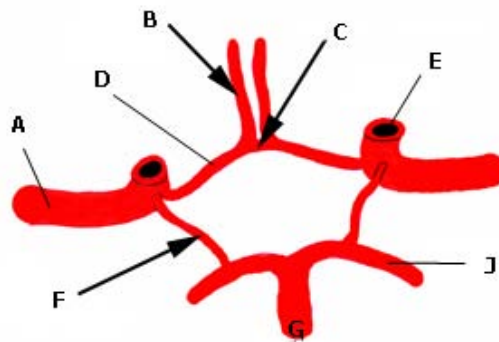


FIGURE 1 : VASCULARISATION ARTERIELLE CEREBRALE, POLYGONE DE WILLIS

A, artère cérébrale moyenne ou artère sylvienne; B et D, artères cérébrales antérieures; C, artère communicante antérieure; E, artères carotides internes; F, artères communicantes postérieures; G, tronc basilaire; J, artères cérébrales postérieures.

1.2. L'infarctus cérébral : diagnostic et incidence

1.2.1. Diagnostic de l'infarctus cérébral

Le diagnostic d'infarctus cérébral est évoqué devant l'installation brutale de troubles neurologiques (détaillés ci-dessus) traduisant un dysfonctionnement cérébral focalisé. Le déficit

neurologique peut être maximum d'emblée ou s'accroître, parfois par à-coups, sur quelques minutes ou quelques heures. Devant ces symptômes, un examen d'imagerie est réalisé. L'IRM est considérée comme l'examen de référence avec notamment les séquences de diffusion et FLAIR. La TDM (tomodensitométrie) est un outil d'imagerie qui est réalisé en deuxième intention en l'absence d'IRM ou en cas de contre-indication à celle-ci. La visualisation d'un hypersignal à IRM de diffusion ou d'une hypodensité au scanner permet de poser le diagnostic d'ischémie cérébrale aiguë. Une fois le diagnostic établi, l'étape suivante est d'en préciser le mécanisme et la cause.

1.2.2. Incidence et taux de mortalité dans l'infarctus cérébral

Les infarctus cérébraux représentent 80% des AVC. Une étude effectuée dans le comté d'Oxford entre 2002 et 2004 a montré une diminution de l'incidence des IC par comparaison au registre de l'étude OCSF réalisée 20 ans plus tôt dans la même région (Rothwell et al., 2004). L'incidence des infarctus cérébraux a diminué de 1,93/1 000 patient-année en 1982-1984 à 1,42/1 000 patient-année en 2002-2004. Néanmoins, le registre de Dijon a retrouvé des résultats contraires avec une incidence stable entre 1985 et 2004 (Benatru et al., 2006).

En dépit des progrès importants réalisés dans la prévention, leur prise en charge à la phase aiguë et leur traitement, il semble persister d'importantes différences sur le plan épidémiologique au travers des différentes communautés européennes (Wolfe et al., 2000). Le taux de mortalité est estimé à 20% à 28 jours de l'épisode aigu (Benatru et al., 2006; Bonita et al., 1990; Feigin et al., 2003). Une étude longitudinale a évalué le taux de survie à 85% pour les infarctus lacunaires, à 65% pour les infarctus dus à l'athérosclérose des grosses artères et à 55% pour les infarctus d'origine cardioembolique (Kolominsky-Rabas et al., 2001).

1.3. L'accident ischémique transitoire : diagnostic, manifestations cliniques et incidence

1.3.1. Diagnostic de l'AIT

L'AIT se définit comme «un déficit bref de dysfonctionnement neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu » (Albers et al., 2002). Cette définition a été reprise par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) en remplaçant un critère temporel par un critère lésionnel. (Albucher et al., 2005; ANAES, 2004). Malgré une définition claire, le diagnostic reste difficile du fait de la variabilité des symptômes présentés, des nombreux diagnostics différentiels et du caractère rétrospectif de l'interrogatoire. L'AIT est classé comme probable ou possible suivant sa compliance aux critères suivants :

Symptômes d'AIT probable : installation rapide, habituellement en moins de 2 minutes, de l'un ou de plusieurs des symptômes suivants :

1. Symptômes évocateurs d'un AIT carotide :
 - Cécité monoculaire,
 - Aphasie,
 - Troubles moteurs et/ou sensitifs unilatéraux touchant la face et/ou les membres.
2. Symptômes évocateurs d'un AIT vertébro-basilaire :
 - Troubles moteurs et/ou sensitifs bilatéraux ou à bascule d'un épisode à l'autre ; touchant la face et/ou les membres,
 - Hémianopsie latérale homonyme ou cécité.

Symptômes d'AIT possible :

- Vertige et perte d'équilibre,
- Symptômes sensitifs isolés ne touchant qu'une partie d'un membre ou qu'une hémiface,
- Diplopie,
- Dysarthrie,
- Trouble de la déglutition,
- Drop-attack.

TABLEAU 2 : SYMPTOMES IDENTIFIES CORRESPONDANT AU DIAGNOSTIC D'AIT PROBABLE OU POSSIBLE

Albucher J, Martel P, Mas J. Clinical practice guidelines: diagnosis and immediate management of transient ischemic attacks in adults. *Cerebrovascular Diseases* 2005;20:220-225.

ANAES. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. *Journal des maladies vasculaires* 2004;30:107-113.

1.3.2. Incidence des AIT et complications possibles

L'incidence des AIT est difficile à déterminer étant donné que dans beaucoup de cas aucune aide médicale n'est demandée. En France, le registre des AVC de Dijon a permis de réunir de façon prospective de 1985 à 1994, tous les premiers épisodes d'AVC ou d'AIT survenus dans la population dijonnaise. Le diagnostic d'AIT n'a été retenu que si les symptômes cliniques avaient disparu dans les premières 24 heures sans séquelle associée et si le scanner cérébral était normal. Durant cette période, 369 premiers épisodes d'AIT ont été recensés, ce qui a représenté 23,1 % de l'ensemble des manifestations cérébrales ischémiques enregistrées (Lemesle et al., 1999).

L'AIT est un marqueur de l'athérosclérose et signe un haut risque vasculaire général. Le risque d'IC est maximal durant les premiers jours et décroît ensuite. Giles et Rothwell l'ont estimé à 5,2% à 7 jours de l'épisode vasculaire (Giles and Rothwell, 2007). En 2005, une équipe hollandaise a exposé les résultats d'un suivi sur 10 ans de 2447 patients ayant présenté initialement un AIT. 55% ont eu au moins un événement vasculaire au cours de leur suivi. Parmi ces événements, 28% ont présenté un infarctus cérébral, 11% un infarctus du myocarde et 62% un décès d'origine vasculaire (Van Wijk et al., 2005).

2. HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE

Les hémorragies intracérébrales (HIC) non traumatiques correspondent à un saignement cérébral intraparenchymateux spontané. Elles représentent 10 à 15% (Qureshi et al., 2001) de l'ensemble des AVC. L'incidence des HIC est en moyenne de 10 à 20 pour 100 000 habitants en France et augmente avec l'âge (Broderick et al., 1992; Giroud et al., 1991). Les HIC peuvent avoir une présentation très variable, allant d'une forme asymptomatique jusqu'au décès. La mortalité

à 6 mois est estimée entre 23 et 58%. Le risque de récurrence hémorragique se situe entre 2,4 et 4% par an (Bailey et al., 2001; Hill et al., 2000).

Selon la cause du saignement, les HIC sont classées en HIC primaires (ou primitives) et secondaires. Les HIC primaires, représentant 78 à 88% des cas (Foulkes et al., 1988; Qureshi et al., 2001). Elles sont consécutives à la rupture spontanée de petits vaisseaux causée par l'hypertension artérielle ou l'angiopathie amyloïde cérébrale. Les HIC secondaires sont liées à une anomalie vasculaire (malformation artério-veineuse, anévrisme, cavernome, malformation veineuse et fistule durale), des troubles de l'hémostase, une lésion tumorale ou bien d'autres causes plus rares. Les HIC secondaires ne feront pas l'objet de ce travail et dès lors ne seront pas abordées.

2.1. HTA : principal facteur de risque des hémorragies cérébrales

En ce qui concerne l'HTA, les HIC sont dues à la rupture des artères perforantes, de petit calibre (50 - 700 μ m) et seraient principalement localisées dans les structures cérébrales profondes. L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus puissant des hémorragies intracérébrales spontanées (Brott et al., 1986). Ceci est d'autant plus vrai dans certaines sous-populations, à savoir les sujets de moins de 55 ans, fumeurs et/ou présentant une mauvaise observance à un traitement antihypertenseur (Thrift et al., 1998). L'optimisation du contrôle des chiffres tensionnels réduirait leurs incidences. Selon certains auteurs, jusqu'à 25% des hémorragies intracérébrales pourraient être prévenues si l'HTA était traitée (Woo et al., 2004). Une large étude prospective, PROGRESS trial, a récemment évalué le risque de saignement intracérébral chez 6105 patients victimes d'un AVC (Arima et al., 2010). Celle-ci a montré que la prise d'un traitement antihypertenseur et la baisse des chiffres tensionnels diminuaient le risque de saignement intracérébral de 46% chez des patients traités par antithrombotiques et de 77% chez ceux sans thérapie antithrombotique par rapport au placebo. La réduction du risque étant proportionnelle à la décroissance de la charge tensionnelle.

- **Définition et aspects pathologiques de l'artériosclérose liée à l'HTA**

Les modifications vasculaires progressives, secondaires à l'HTA au niveau des artères de petits calibres appelées artéριοles cérébrales, sont désignées par le terme d'artériosclérose. L'élévation chronique des chiffres tensionnels entraîne une prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi des artéριοles : il s'agit de la phase d'artériolosclérose hyperplasique. Cette phase compensatoire permet de limiter les répercussions de l'élévation de pression au niveau des vaisseaux distaux. Par la suite, ce phénomène compensatoire est dépassé entraînant une dégénérescence des cellules musculaires lisses, remplacées par du collagène et mène à des phénomènes de sclérose et de hyalinose associés à des dépôts lipidiques (lipohyalinose). La raréfaction des cellules musculaires lisses, contrôlant le tonus et la contraction des artères, entraîne des dilatations appelées ectasies au niveau de la paroi artériolaire qui, lorsqu'elle se rompt, est à l'origine d'hématomes intracérébraux. La proximité des artères de haut débit du polygone de Willis de ces artéριοles dites perforantes au niveau des ganglions de la base et du pont explique la topographie préférentielle des HIC liées à une microangiopathie hypertensive. En effet, celles-ci sont localisées par ordre de fréquence au niveau des noyaux gris centraux (35-44%), du thalamus (10-25%), du pont (5-9%) et du cervelet (5-10%). Il existe néanmoins une atteinte relativement moins fréquente du néocortex (19-25%) (Sutherland and Auer, 2006) (Figure 2 : B, C, D et E).

Toutefois, il est important de souligner que l'HTA est un facteur de risque indépendant de survenue d'HIC et ce quelle que soit sa topographie. Ainsi, Woo et al. ont montré dans une étude observationnelle prospective en 2002 que l'HTA favorisait la survenue d'HIC avec un odds ratio égal à 2.2 mais que ce lien était d'autant plus fort pour les HIC profonds avec un odds ratio égal à 4.2 (Woo et al., 2002).

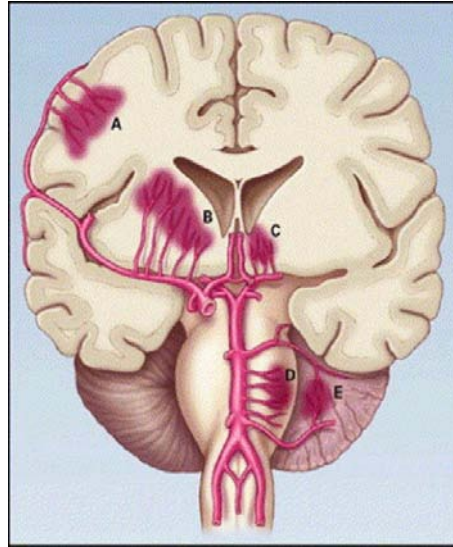


FIGURE 2 : LOCALISATION DES HEMATOMES INTRACEREBRAUX

A: LOBAIRE, B: NOYAUX GRIS, C: THALAMUS, D: PONT, E: CERVELET

2.2. Angiopathie amyloïde cérébrale : une cause fréquente chez le sujet âgé

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est également une microangiopathie cérébrale, caractérisée par un dépôt de substance amyloïde dans la paroi des vaisseaux de petit calibre corticaux ou leptoméningés (Yamada, 2001) (Figure 3). Elle est le plus souvent sporadique, rarement héréditaire. Sa forme la plus commune est l'HIC. La fréquence de l'AAC en cas d'HIC spontanée varie entre 4 et 20% selon les séries de patients (Greenberg, 1998; Itoh and Yamada, 1997; Ohtani et al., 2003) et jusqu'à près de 50% dans les hématomes du sujet âgé (Smith and Greenberg, 2003). Ils sont principalement de siège lobaire, localisés à la jonction cortico-sous-corticale et sont volontiers multiples et récidivants.

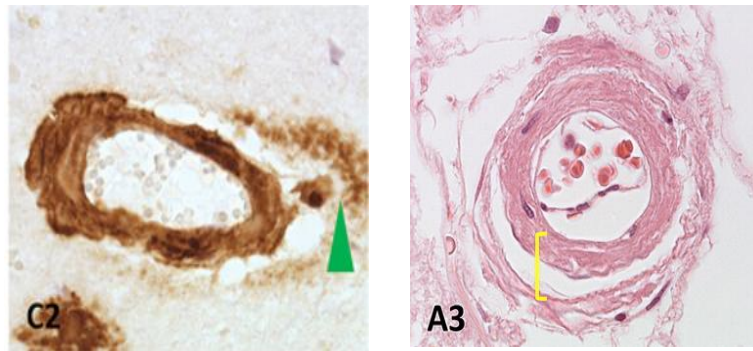


FIGURE 3 : CARACTERISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES DE L'AAC

C2 ; marquage en immunohistochimie par anticorps anti-A β de la paroi d'une artériole leptoméningée mettant en évidence des dépôts pan-muraux d'amyloïde. A3 ; aspect de double lumière (secondaire au détachement de la partie externe de la media) au niveau d'une artériole leptoméningée marquée par de l'hématoxyline-éosine.

Charidimou et al, Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012

2.2.1. Mécanisme pathogène de l'angiopathie amyloïde cérébrale

La substance amyloïde mise en évidence dans l'AAC sporadique est composée du peptide A β . En adoptant une conformation en feuillet β plissé, il acquiert une capacité d'agrégation sous forme de fibrilles. Deux isoformes pathologiques sont surreprésentés : l'A β 40 et l'A β 42. Le premier, quantitativement plus important, touche essentiellement les artères de petit calibre bien que les veines de petit calibre et les capillaires peuvent également être atteints. Ces dépôts infiltrant la paroi vasculaire entraînent une destruction progressive des cellules musculaires de la media et l'adventice (la paroi artérielle étant formée de trois couches concentriques dont la media et l'adventice sont les deux plus externes). L'atteinte vasculaire évolue progressivement du stade léger où seuls quelques dépôts sont visibles au stade sévère où apparaissent des dilatations microanévrismales, une dégénérescence hyaline, une nécrose fibrinoïde avec un aspect classique dit en « double lumière » (Figure 3, A3). Dans les stades sévères, on assiste parfois à une extravasation de sang autour du vaisseau ou à des dépôts parenchymateux adjacents de protéine amyloïde. La distribution topographique de ces lésions est particulière avec une

atteinte préférentielle des zones corticales postérieures : le lobe occipital est le plus fréquemment et le plus sévèrement touché, suivi respectivement par les lobes frontal, temporal et pariétal (Biffi and Greenberg, 2011). L'AAC épargne classiquement le tronc cérébral, les noyaux gris centraux et dans une moindre mesure le cervelet.

- **Forme sporadique : forme principale**

La forme sporadique de l'AAC peut être cliniquement silencieuse ou se manifester par la survenue d'HIC cortico-sous-corticaux (Figure 2, A), des déficits neurologiques transitoires et des hémorragies sous-arachnoïdiennes focales. Elle peut également être associée à un déclin du fonctionnement cognitif voire s'associer à un syndrome démentiel. Au niveau radiologique, l'AAC est associée aux lésions suivantes (Figure 4) : HIC lobaire, microsaignement, modification de la substance blanche (leucoencéphalopathie), hémorragie sous-arachnoïdienne, sidérose superficielle corticale (dépôts de fer sur les sillons corticaux attribués à des saignements itératifs) et aux lésions ischémiques silencieuses.

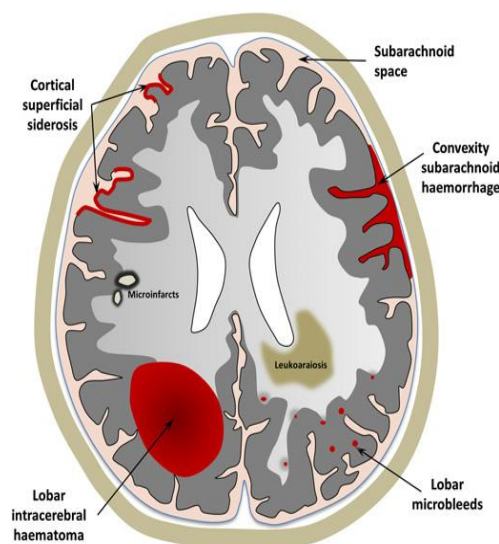


FIGURE 4 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU SPECTRE DE MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES ET ISCHEMIQUES DE L'AAC, VISIBLES EN IRM

Charidimou et al, Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012

- **Forme génétique : plus rare**

Il existe des formes héréditaires de mode de transmission autosomique dominant. Dans ces cas, le peptide A β est formé par clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Des mutations génétiques peuvent se produire au sein du gène APP, situé sur le chromosome 21 et codant pour la protéine du même nom, avec pour conséquence l'émergence d'une forme génétique d'AAC. Ces formes génétiques sont rares avec une entrée dans la maladie plus précoce et un pronostic plus sévère que les cas sporadiques. L'HCHWA-Dutch type (Hereditary Cerebral Hemorrhage With Amyloidosis of the Dutch type) a été liée à une mutation du segment A β du gène APP (E693Q) et a été caractérisée par la survenue d'HIC souvent fatale (2/3) et par la récurrence d'HIC associée à une démence chez les survivants (Biffi and Greenberg, 2011; Bornebroek et al., 2003; Natté et al., 2001). Plusieurs mutations du segment A β partageant ce phénotype clinique ont été décrites à ce jour : Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis HCHWA- Flemish type, Italian type, Piemont type et Iowa type. La mutation Arctic ne s'accompagne pas d'hémorragie. Une AAC a pu également être observée dans des formes génétiques de maladie d'Alzheimer par mutation du gène APP ou en association avec une trisomie 21 mais sans augmentation du risque hémorragique au niveau cérébral. Enfin, une AAC peut apparaître dans des mutations portant sur un gène autre que celui de l'APP et où le peptide amyloïde accumulé est différent d'A β (parfois désigné par le terme de forme non-A β). Dans ces cas, l'AAC s'accompagne rarement d'HIC, à l'exception de l'HCHWA-Icelandic type, liée à une mutation du gène de la cystatine C (Biffi and Greenberg, 2011).

2.2.2. Diagnostic de l'angiopathie amyloïde cérébrale

In vivo, le diagnostic d'AAC peut être approché avec fiabilité grâce aux critères diagnostiques de Boston qui s'appuient sur des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques

(Knudsen et al., 2001). Ces critères permettent de porter le diagnostic d'AAC selon 4 degrés de probabilité :

AAC certaine	
Examen histologique post mortem complet	Hémorragie lobaire corticale, ou sous corticale AAC sévère Absence de lésion en faveur d'un autre diagnostic
AAC probable avec preuve anatomopathologique	
Données clinique et anatomopathologique (biopsie corticale ou hématome évacué)	Hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous corticale une AAC sur le matériel prélevé Absence de lésions en faveur d'un autre diagnostic *
AAC probable	
Données cliniques et données IRM	Hémorragies multiples lobaires, corticales ou cortico-sous corticales ou cérébelleuses Age supérieur ou égal à 55 ans Absence d'autres causes d'hémorragies
AAC possible	
Données cliniques et données IRM ou TDM	Hémorragie unique lobaire corticale ou cortico-sous-corticale ou d'un siège inhabituel Age supérieur ou égal à 55 ans Absence d'autres cause d'hémorragies *
* : INR (index normalized ratio) supérieur à 3 sous anticoagulant, antécédent de traumatisme crânien, infarctus cérébral, tumeur, vascularite, malformation vasculaire, coagulopathie.	

TABEAU 3 : CRITERES D'AAC DE BOSTON

Knudsen et al., Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. Neurology 2001

Ces critères ont été élaborés sur la base de corrélations entre des données clinico-radiologiques et neuropathologiques selon le schéma suivant. Les données de 39 sujets ayant présenté un HIC lobaire spontané et chez qui un échantillon cérébral histologique était disponible (examen post-mortem, biopsie ou évacuation d'hématome) ont été analysées. Un diagnostic d'AAC possible ou probable a alors été établi selon les critères radiologiques (tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) T2 echo de gradient) et cliniques pré-cités. Le diagnostic a été ensuite corrélé aux données de la neuropathologie. Ainsi, la totalité des 13 AAC probables et 16/ 26 AAC possibles ont été confirmés histologiquement, suggérant donc une

sensibilité diagnostique de 100% pour les AAC probables ; de 62% pour les AAC possibles et une sensibilité globale de 74% pour les deux groupes réunis. Bien qu'actuellement validés en pratique clinique, il faut toutefois noter que ces chiffres restent encore peu satisfaisants et sont à pondérer compte tenu de l'effectif restreint de l'étude. De plus, les critères de 2001 n'incluent pas la présence de microsaignement, détectés en IRM séquence T2*, alors qu'ils constituent un marqueur neuroradiologique important.

II. DÉCLIN COGNITIF D'ORIGINE VASCULAIRE

1. ASPECT HISTORIQUE DU DÉCLIN COGNITIF D'ORIGINE VASCULAIRE

Le concept de démence vasculaire a connu d'importantes évolutions au cours du temps depuis les critères diagnostiques initiaux de démence par infarctus multiples dictés par Vladimir Hachinski en 1975. Des critères neurologique, de neuroimagerie, cognitif, et de progression ont été ajoutés à la définition pour faire évoluer le concept. Néanmoins, ils ne permettaient toujours pas de couvrir l'ensemble des tableaux cliniques observés dans la pathologie cérébrovasculaire. Dès lors, en 1990, Bowler et Hachinski ont proposé le terme de Déclin Cognitif d'origine Vasculaire (Vascular Cognitive Impairment, VCI) incluant la notion d'un continuum entre un « cerveau à risque » et la démence vasculaire. Le VCI incluait dès lors toutes altérations cognitives associées à une atteinte cérébrovasculaire, quel que soit le degré de sévérité, le profil du déficit cognitif et la physiopathologie de l'atteinte cérébrovasculaire (Bowler et al., 1999). Il a été ensuite distingué au sein du VCI : le déclin cognitif d'origine vasculaire sans démence (Vascular Cognitive Impairment No Dementia : VCIND), la démence vasculaire (Vascular Dementia : VaD) et la démence mixte (Mixed Dementia : MD) qui associe une démence vasculaire à une pathologie neurodégénérative et en particulier à la maladie d'Alzheimer (MA).

L'absence de retentissement majeur sur les activités sociale, occupationnelle et professionnelle est le seul critère diagnostique qui permet de différencier le VCIND de la VaD. Comme dans les études sur le MCI, plusieurs questions demeurent : quelle est la prévalence du VCIND ?, quel est son risque d'évolution vers la VaD ?, quel est l'intérêt de faire des regroupements cliniques ?

2. PRÉVALENCE DU DÉCLIN COGNITIF D'ORIGINE VASCULAIRE

La prévalence du déclin cognitif d'origine vasculaire post-AVC varie très largement dans la littérature. Elle est dépendante de la définition de l'altération cognitive, des tests

neuropsychologiques choisis et de leur sensibilité et spécificité ou encore de l'hétérogénéité des patients étudiés. Elle varie entre 16 et 80% bien que beaucoup d'auteurs la situent entre 35 et 45% à 3 mois d'un premier AVC.

2.1. Vascular Cognitive Impairment No Dementia

Serrano et collaborateur ont étudié une cohorte de 294 patients consécutifs ayant présenté un accident ischémique (88,4%) ou hémorragique (11,6%) évaluée avec l'IQCode (Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Eldery) et par une large évaluation neuropsychologique (NPE, NeuroPsychological Evaluation) à 3, 12 et 24 mois de l'AVC (Serrano et al., 2007). Le questionnaire IQCode, créé par Jorm A.F. en 1989 est un questionnaire qui permet de tester l'existence d'un déclin cognitif préexistant en interrogeant un proche du patient. Le questionnaire vise à évaluer l'existence de changement cognitif durant la décennie précédant l'épisode neurologique (Jorm and Jacomb, 1989). Un score limite compris entre 3-3,3 est souvent utilisé pour évoquer l'absence de trouble cognitif préexistant. Dans l'étude de Serrano, l'évaluation neuropsychologique a été composée de 12 épreuves regroupées sous 7 grands domaines : orientation, attention (dimension intensité et sélectivité), initiation-génération, mémoire, capacités visuo-constructives, et compréhension. Un patient a été considéré comme VCIND s'il existait un score supérieur à 3,35 au questionnaire IQCode ou s'il présentait une altération dans au moins un domaine cognitif avec des performances inférieures au sixième percentile dans 50 ou plus de 50% des cas. A 3 mois, la prévalence des VCIND a été de 26,9% selon l'IQCode et de 19,6% selon la NPE. A 12 mois, les auteurs ont noté une progression de cette prévalence avec respectivement 39,5% et 26,8%. Au cours des deux années qui ont suivi l'AVC, les patients ont montré des changements individuels mais la prévalence des VCIND est restée élevée et pratiquement stable avec respectivement 36,6% et 21%. Dans une étude de Tatechimi et al., dans laquelle il a été exigé que les patients soient altérés dans 4 ou plus de 4

domaines cognitifs pour leur inclusion, la prévalence des troubles cognitifs à 3 mois de l'infarctus cérébral a été de 35% (Tatemichi et al., 1994).

Concernant le risque d'évolution du VCIND vers la VaD, des données ont suggéré que 11% des patients VCIND évoluaient vers la démence à 1 an de l'épisode vasculaire (Tham et al., 2002). En 2001, Wentzel et son équipe ont montré que 50% des patients avec un VCIND devenaient déments après 5 ans (Wentzel et al., 2001). Dans ce contexte, le VCIND représenterait la forme prévalente des troubles cognitifs vasculaires associé à un risque élevé de décès ou d'institutionnalisation. Néanmoins, aucun consensus n'existe à ce jour concernant des critères qualitatifs et quantitatifs d'identification d'un tel déclin, expliquant dès lors la variabilité importante du taux de prévalence.

2.2. Vascular Dementia

Dans une revue de Pendlebury et Rothwell sur la prévalence d'une démence à 3 mois ou plus d'un AVC en population hospitalière et générale; les auteurs ont rapporté que 7,4 à 12% des patients sont devenus déments après un premier AVC et 20,3% des patients sont devenus déments après des AVC répétés, lorsqu'il n'existait pas d'altération cognitive préexistante (Pendlebury and Rothwell, 2009). De plus, Pendlebury a conclu qu'1 patient sur 10 était dément avant un premier AVC, qu'1 patient sur 10 développait une démence dans les mois qui suivait son premier AVC et qu'1 patient sur 3 développait une démence après des AVC répétés (Pendlebury, 2009). Néanmoins, derrière l'étiquette de démence d'origine vasculaire se cachent des mécanismes très divers, expliqués par une hétérogénéité des lésions cérébrales (ischémique et/ou hémorragique, focales en zone éloquent, en zone stratégique, des lésions multiples ou encore silencieuses), des méthodes d'explorations (IRM, TDM ou en neuropsychologie), et des mécanismes physiopathologiques (forme pure de démence vasculaire vs des formes mixtes

intriquées à des lésions anatomopathologiques de maladie d'Alzheimer et à des facteurs de risques communs aux deux pathologies).

La troisième question était celle de l'intérêt de faire des regroupements cliniques. Le concept de MCI a montré ses limites. Alors que les patients apparaissent comme relativement homogènes sur le plan clinique, il existe en fait une grande hétérogénéité sur le plan physiopathologique. Ce concept est de moins en moins utilisé, en particulier en raison de l'avènement de marqueurs physiopathologique, biologique (marqueurs dans le Liquide Céphalo-Rachidien) et en imagerie (marqueurs en Tomographie par Emission de Positons de la protéine amyloïde, évaluation des transporteurs dopaminergiques en tomographie d'émission monophotonique ...). Comme nous venons de le souligner plus haut, les critères cliniques, morphologiques et neuropathologiques du VCIND et de la VaD ne sont pas établis, contrastant ainsi avec les critères récemment revisités pour le diagnostic de la MA. Cet effort fait dans les maladies neurodégénératives doit également avoir lieu dans les maladies cérébrovasculaires. La présence de troubles cognitifs au décours d'un AVC regroupe des situations cliniques très hétérogènes (en fonction de l'âge, des zones cérébrales lésées, des mécanismes vasculaires, de l'état cognitif préalable, ...). Par exemple, l'altération cognitive chez un sujet jeune dans les suites d'une rupture d'un anévrysme de l'artère communicante antérieure est différente de celle développée par un sujet plus âgé victime d'un hématome lobaire dans le cadre d'une angiopathie amyloïde cérébrale. Outre la caractérisation du déclin cognitif et de son retentissement sur la vie quotidienne, l'aspect physiopathologique du déclin cognitif d'origine vasculaire doit également être pris en compte. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques via l'utilisation de marqueurs biologiques et d'imageries permettra de repenser et d'affiner les différentes approches diagnostiques du VCI mais également de mieux appréhender la prise en charge des patients.

3. *ASPECT NEUROPSYCHOLOGIQUE DU DÉCLIN COGNITIF D'ORIGINE VASCULAIRE*

La lésion ischémique ou hémorragique peut-être cliniquement silencieuse ou associée à une variété de troubles : déficits moteurs, sensitifs, visuels, cognitifs, ou comportementaux. Un déficit cognitif d'origine vasculaire peut survenir en l'absence d'épisode aigu évoquant un AVC. Inversement, toute perturbation cognitive qui fait suite à un AVC n'est pas nécessairement due à la seule pathologie vasculaire, une origine dégénérative restant possible.

3.1. Troubles neuropsychologiques « classiques » à la phase aiguë d'un AVC et lésions stratégiques pour la cognition

A la phase aiguë, l'AVC peut typiquement conduire à un déficit moteur ou sensitif d'un hémicorps, une baisse de l'acuité visuelle monoculaire, une hémianopsie latérale homonyme, une aphasie, une négligence, une apraxie. Ces symptômes dépendent de la topographie lésionnelle. Si les AVC multiples constituent la cause la plus fréquente de trouble cognitif d'origine vasculaire, il n'est pas rare d'observer un tel déclin après un AVC unique dans une région dite stratégique. On reconnaît de plus en plus l'importance de ce type d'AVC dans les troubles cognitifs vasculaires.

L'atteinte du gyrus angulaire (extrémité postérieure du sillon temporal supérieur au niveau du lobule pariétal inférieur) conduit à des troubles cognitifs tels qu'une aphasie de Wernicke (lésion gauche) et un syndrome d'Anton et Babinski (lésion droite) (Nespoulous, 2011). L'aphasie peut entraîner une altération de la production orale ou écrite, de la compréhension orale ou écrite. Elle survient chez 15% à un tiers des patients présentant une lésion hémisphérique gauche (Berthier, 2005). De la même façon, une apraxie, une alculculie, une agraphie et un syndrome de Gerstmann (agnosie digitale, indistinction droite-gauche, une agraphie et une alculculie) ont été observés (Tohgi et al., 1995). L'apraxie est définie comme un

trouble acquis de l'exécution intentionnelle d'un comportement moteur finalisé, en l'absence d'atteinte motrice, sensitive, de troubles intellectuels ou de trouble de l'identification. Elle constitue un trouble cognitif fréquent mais sous-évalué comme le décrit Liepman en 1905 (Rothi and Heilman, 1996). L'héminégligence constitue également un symptôme fréquent après une lésion du gyrus angulaire (Vossel et al., 2012b). Elle a été définie il y a une trentaine d'années comme l'impossibilité de décrire verbalement, de répondre et de s'orienter aux stimulations controlatérales à la lésion hémisphérique, sans que ce trouble puisse être attribué à un déficit sensoriel ou moteur. L'atteinte de l'artère cérébrale moyenne droite engendre quant à elle une anosognosie (Vossel et al., 2012a). Le syndrome du « gourmand » caractérisé par un désir nouveau et irrésistible de cuisine raffinée peut être observé après des lésions antérieures droites (Regard and Landis, 1997).

Les lésions sous corticales de l'hémisphère gauche touchant les noyaux gris centraux ou le thalamus peuvent être responsables de troubles du langage et/ou d'une hypophonie (Puel et al., 1984). Une lésion antérieure des ganglions de la base et de la capsule interne produit des aphasies non fluentes (aphasie transcorticale motrice, de Broca, dysarthrie) alors que des lésions postérieures de ces mêmes noyaux conduisent à une aphasie de Wernicke (Rondal and Seron, 2000). L'atteinte antérieure de l'artère choréïdienne gauche peut entraîner un fou rire prodromique (Sibon et al., 2003).

L'atteinte thalamique peut s'accompagner d'un syndrome amnésique. La question de l'implication spécifique des noyaux composites du thalamus dans différents systèmes de mémoire reste ouverte (Carlesimo et al., 2007; Cipolotti et al., 2008). Dans une revue récente, De Witte et al., rapportent l'ensemble des troubles cognitifs et psychocomportementaux observés après une lésion thalamique uni ou bilatérale (De Witte et al., 2010). Il apparaît que les troubles neuropsychologiques les plus fréquents après une lésion gauche sont : une apraxie constructrice, une aphasie, des troubles mnésiques, exécutifs mais également attentionnels et comportementaux et/ou de l'humeur; après une lésion bilatérale : une apraxie constructrice, une

anosognosie, une désorientation, un dysfonctionnement intellectuel global, des troubles attentionnels, mnésiques, exécutifs, comportementaux et/ou de l'humeur.

Dans le cas d'une atteinte des noyaux caudés, il a été mis en évidence des troubles de la motricité et des troubles cognitifs, principalement un changement de l'humeur, des troubles mnésiques et exécutifs (Bokura and Robinson, 1997; Godefroy et al., 1992). Une héminégligence et un état d'irritabilité-d'agitation ou encore d'apathie-d'aboulie ont pu également être observés (Caplan et al., 1990; Levy and Czernecki, 2006).

3.2. Infarctus et Cognition

A la phase précoce d'un infarctus cérébral, de nombreux auteurs ont rattaché le VCI à un profil cognitif spécifique dans lequel la mémoire serait relativement préservée par comparaison aux fonctions exécutive et attentionnelle. En 2002, Frisoni et son équipe ont comparé plusieurs groupes de patients sur le plan neuropsychologique. Ils ont observé des performances diminuées sur les tests exécutifs (Wisconsin, Fluence verbale) chez des patients considérés comme MCI vasculaire par comparaison à des MCI avec une étiologie dégénérative (Frisoni et al., 2002). En 2008, Hyndman soulignait l'importance de l'atteinte attentionnelle caractérisée par une altération des fonctions d'attention divisée (51%), d'attention soutenue (37%) et d'attention sélective auditive (37%) chez 122 personnes victimes d'un premier IC après leur retour à domicile. A 12 mois, seuls les processus d'attention sélective en modalité auditive montraient une amélioration significative (Hyndman et al., 2008). Les déficits attentionnels post-AVC sont fréquents et les pourcentages retrouvés dans l'étude de Hyndman avaient été préalablement rapportés dans la littérature (Nys, 2005; Robertson et al., 1997; Stapleton et al., 2001). Dans une étude de Sachdev et al., les auteurs ont caractérisé le profil neuropsychologique de patients victimes d'un accident vasculaire constitué ou transitoire. Ils ont montré que les processus cognitifs les plus discriminants pour différencier les patients cognitivement altérés

des patients cognitivement intacts étaient les fonctions d'abstraction, de flexibilité mentale, de vitesse de traitement de l'information et de mémoire de travail. Les auteurs n'ont retrouvé aucune différence significative entre le groupe de sujets témoins et le groupe de patients sur les tâches de mémoire verbale. Ils ont conclu que le profil neuropsychologique des patients VCIND et des patients VaD ne se différenciait pas dans la nature de l'atteinte mais dans sa sévérité (Sachdev et al., 2004). Selon ces auteurs, les atteintes exécutives et psychomotrices s'inscriraient dans le continuum du Vascular Cognitive Impairment. Ce profil neuropsychologique a été ensuite largement corroboré dans la littérature. Dans une revue de Desmond et collaborateurs (2004) intitulée « The neuropsychology of vascular cognitive impairment : is there a specific cognitive deficit ? »; les auteurs rapportaient que l'atteinte exécutive chez les patients VaD était dominante par comparaison aux patients MA. L'atteinte cognitive des patients MA se traduirait davantage par des déficits des fonctions générées par les structures corticales postérieures (Desmond, 2004).

Les choses demeurent cependant plus nuancées. Plus récemment, des auteurs ont proposé le terme « d'altération multidomaine » en mettant en évidence une altération de l'ensemble des sphères cognitives. Des équipes ont observé une diminution du fonctionnement mnésique chez des patients avec infarctus cérébral. Loewenstein et al., en 2006 ont examiné dans quelles mesures les profils cognitifs de patients non déments différaient entre des patients MCI d'étiologies différentes (MCI-Alzheimer, MCI-Alzheimer prodromaux, MCI-vasculaire). Dans cette étude, le diagnostic de MCI a requis une plainte cognitive du patient ou de l'entourage, l'absence de démence selon les critères DSM-IV et la présence de déficits cognitifs. La durée d'installation des troubles cognitifs et leurs éventuelles progressions n'ont pas été prises en compte dans le diagnostic. Les auteurs ont montré que 52% (n=21) des patients qualifiés comme MCI-vasculaire avaient une altération multidomaine, et 71% de ces mêmes 21 patients avaient une altération sur des épreuves mnésiques (Loewenstein et al., 2006). En 2004, Garret avait déjà mis en évidence ce profil neuropsychologique en montrant une diminution des processus de reconnaissance au test du California Verbal Learning Test chez 18 patients VCIND

(Clinical Dementia Rating scale= 0,5 ; MMSE = 26,3 ($\pm 2,4$)), en plus des troubles exécutifs (Garrett et al., 2004). En 2007, Schneider et son équipe ont précisé le pattern mnésique à travers une analyse rétrospective de patients autopsiés, préalablement recrutés au sein du projet « The Rush Memory and Aging Project » (Schneider et al., 2007). L'étude a eu pour principal objectif d'évaluer l'impact d'infarctus cérébral chez des sujets âgés de 89 ans en moyenne, associés ou non à une maladie d'Alzheimer sur la fréquence de la démence, des troubles en mémoire épisodique et sur les autres fonctions cognitives. Après une analyse par régression multiple, les auteurs ont mis en évidence chez 39/53 patients ayant présenté un infarctus cérébral sous cortical sans MA associée, une diminution des capacités en mémoire épisodique, sémantique et en mémoire de travail. En 2009, Godefroy et son équipe ont établi des corrélations entre le site lésionnel de l'AVC (infarctus cérébral n=63 ; hémorragie cérébrale n=10) et le pattern altéré en mémoire épisodique chez 73 personnes. 69% des patients ont présenté une altération sur une des mesures du RL/RI-16 items, le plus souvent sur les processus de rappel et/ou accompagné d'intrusions. Les troubles en mémoire épisodique ont été reliés principalement aux lésions médio-temporale, thalamique, frontale et du centre semi-ovale. Les lésions gauches du thalamus ont été associées à une diminution du rappel immédiat. Les AVC frontaux ont été associés aux fausses reconnaissances et à l'efficacité de l'indilage sémantique (Godefroy et al., 2009). Une étude plus récente a fait l'hypothèse que les déficits en mémoire antérograde pourraient être reliés à un diaschisis hippocampique (Snaphaan et al., 2009).

3.3. Accident ischémique transitoire et cognition

Les données neuropsychologiques concernant les patients victimes d'un AIT sont rares puisque les déficits observés sont transitoires et se normalisent dans les heures qui suivent l'épisode aigu. Certaines équipes se sont néanmoins questionnées sur l'existence d'une association entre altération cognitive légère et AIT. En supposant que cette relation puisse refléter un processus

pathologique identique à celui sous tendant la pathogénèse des IC et serait accélérée par les facteurs de risque cardiovasculaires. L'équipe de Guyomard et al. en 2011 s'est intéressée au profil cognitif de 65 patients AIT et les ont comparés à 68 sujets sains recrutés en service de dermatologie et d'urologie (Guyomard et al., 2011). L'ensemble des participants a été évalué avec la MoCA (test d'efficiences cognitive globale (Nasreddine et al., 2005)). Chez le groupe patient, le test a été réalisé entre la première et à la troisième semaine suivant l'AIT. Au total, 39 AIT (59%) ont présenté des troubles cognitifs par comparaison aux groupes de sujets contrôles, objectivé par un score inférieur à 26 points sur 30. Aucune faiblesse cognitive n'a été retrouvée chez le groupe témoin. Parmi les patients considérés comme cognitivement dégradés au MoCA vs les patients considérés comme cognitivement intacts, les auteurs ont identifié un plus grand nombre de facteurs de risque cardiovasculaire dans le groupe altéré. Le seuil de 3 FRCV a été évoqué pour différencier les deux groupes. Néanmoins, l'évaluation neuropsychologique proposée était incomplète et aucune donnée d'imagerie n'a été exposée chez le groupe contrôle, rendant difficile l'interprétation des résultats. Cette même année, Pendlebury et al., ont tenté de déterminer si un déclin cognitif transitoire pouvait être observé à la phase aiguë d'un AVC mineur ou d'un AIT et notamment après 24 heures. Dans un second temps, ils se sont demandé si ce déclin cognitif transitoire pouvait être prédictif d'un déclin cognitif à long terme. La définition d'un AIT étant fortement dépendante du critère temps (Pendlebury et al., 2011). Le MMSE a été utilisé comme indicateur du statut cognitif. Si l'on ne considère que les patients AIT, les auteurs ont montré que 32,1% des sujets avaient un déclin cognitif transitoire qui diminuait à 15,8% si le MMSE était administré à plus de 7 jours de l'épisode aigu. A 1 mois, aucune différence significative n'était retrouvée sur ce score entre les patients avec ou sans déclin cognitif transitoire à l'inclusion bien qu'ils aient noté à 5 ans, un risque plus important de déclin cognitif et de démence sévère. Une fois de plus, il est difficile de dessiner le profil neuropsychologique de ces patients mais leur rencontre dans le cadre du suivi clinique à l'hôpital et l'absence quasi-systématique de plainte cognitive nous confortent dans l'idée d'une récupération rapide et d'un retour à une situation antérieure normale. De la même façon, dans

l'étude précédente, seul un scanner a été effectué pour attester de l'absence de lésion ischémique récente. Dès lors, il est possible que le taux d'infarctus cérébral ait été sous-estimé ce qui pourrait majorer les pourcentages de déclin cognitif transitoire. L'IRM aurait pu déceler des infarctus cérébraux ou des lésions de la substance blanche.

3.4. Hémorragie cérébrale et cognition

Contrairement aux accidents ischémiques, le profil neuropsychologique des patients victimes d'une hémorragie intracérébrale a été peu étudié dans la littérature. L'étendue des lésions, la mortalité élevée à la phase aiguë, parfois l'absence de différenciation établie entre les hémorragies primaires et secondaires, a limité la possibilité d'évaluer des groupes homogènes de patients et d'en décrire le profil neuropsychologique. De la même manière, beaucoup d'études ont recruté ces patients dans le but de mieux comprendre les mécanismes liés à l'AAC, imposant un âge minimum à l'inclusion et constituant un biais supplémentaire dans l'étude de la cognition.

Néanmoins, dans les études investiguant le lien entre AAC et cognition, des équipes ont pu mettre en évidence l'existence de changement. L'étude de la cohorte HAAS (Honolulu-Asia ageing Autopsy Study) (Pfeifer et al., 2002) s'est intéressée au profil cognitif d'hommes américano-japonais âgés de 85 ans en moyenne, dans le but de le corrélérer à des données histologiques. Les données neuropsychologiques obtenues via le questionnaire CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument, (Teng et al., 1994)) ont été documentées au moment de l'inclusion et à 3 ans. Ce questionnaire global, côté de 0 à 100 renseigne 7 domaines cognitifs (attention, concentration, orientation, mémoire à court et long terme, langage, capacités visuo-constructives, initiation-génération, abstraction et raisonnement). Au total, les patients avec une AAC associée à une MA présentaient des scores CASI plus faibles que les patients avec MA sans AAC; suggérant ainsi un effet spécifique de l'AAC sur la cognition. Néanmoins, aucun profil particulier n'a pu être établi. Arvanitakis et al. ont tenté de préciser le profil neuropsychologique

de sujets âgés de 87 ans en moyenne et présentant une AAC (Arvanitakis et al., 2011). Un examen nécropsique a pu être obtenu. L'examen neuropsychologique s'est centré sur l'évaluation du fonctionnement global, des mémoires sémantique, épisodique et de travail, des capacités visuo-spatiales et de la vitesse de traitement de l'information. Sur le plan histologique, l'ensemble des patients était réparti en fonction du degré de sévérité d'AAC observé : AAC absente ou minime, AAC moyenne à modérée et AAC modérée à très sévère. Les patients appartenant au groupe AAC modérée à très sévère présentaient des performances cognitives plus faibles en vitesse de traitement de l'information et en mémoire épisodique. Ces différences persistaient même après ajustement du degré de sévérité de la MA associée. Cela montre une aggravation des troubles cognitifs chez les MA préexistantes par la survenue d'un évènement vasculaire.

Un autre éclairage peut être apporté par les cas génétiques d'AAC. En 2004, Remes et son équipe ont étudié sur le cas de 14 membres d'une famille finlandaise dont 9 étaient affectés par une forme héréditaire d'amyloïdopathie vasculaire et parenchymateuse (Remes et al., 2004). Un bilan neuropsychologique complet était réalisé, incluant une évaluation du quotient intellectuel, des capacités d'orientation, de mémoire verbale et visuelle, des fonctions visuo-spatiales et des fonctions exécutives. Au terme de ce bilan, une altération cognitive a été retrouvée chez tous les membres de la famille allant du stade MCI à celui de démence sévère. L'altération la plus marquée concernait les performances en mémoire verbale et en orientation. Ces quelques travaux ont suggéré une relation entre AAC et altération cognitive. Néanmoins, la nature et le profil neuropsychologique de cette atteinte reste à définir. De la même façon, la question d'une atteinte spécifique de l'AAC ou d'un continuum entre AAC et maladie d'Alzheimer reste posée.

Une seule étude a évalué le statut et la prévalence du déclin cognitif d'origine vasculaire chez un groupe de patients après une hémorragie intracérébrale primaire. Garcia et son équipe ont recruté 188 patients sur une période de 4 ans. Au fil du suivi, seuls 48 patients âgés en moyenne de 61 ans ont pu bénéficier d'une évaluation neuropsychologique complète (Garcia et al., 2012).

Une altération neuropsychologique a été observée chez 77% des patients et le taux de démence s'est élevé à 13% chez ce même groupe. Les auteurs ont montré une atteinte préférentielle des fonctions en mémoire épisodique (52%), des capacités de vitesse de traitement de l'information (44%), des fonctions exécutives (37%), des capacités langagières (35%) et des capacités visuo-spatiales et visuo-constructives (19%). Sur le plan thymique, 11 patients étaient déprimés (23%) et 4 patients montraient des manifestations anxieuses sans dépression (8%). Ce travail a permis d'appuyer la nécessité d'évaluer la cognition de manière plus systématique au décours d'une HIC, avec la principale limite dans cette étude d'une évaluation qui est survenue tardivement au décours de l'HIC (3 ans), ce qui rend la notion d'imputabilité des déficits d'interprétation délicate.

3.5. Aspects psycho-comportementaux du déclin cognitif d'origine vasculaire

En clinique, ces désordres neuropsychiatriques sont fréquemment observés et leurs occurrences sont documentées. Il reste cependant difficile d'établir un lien de causalité avec la localisation de la lésion vasculaire. Les conséquences psychopathologiques des AVC comprennent divers troubles qui réduisent l'autonomie du patient et alourdissent la prise en charge par les proches et les équipes de soins.

- **Dépression**

L'étude des troubles de l'humeur après un AVC s'est largement axée sur la dépression. Sa prévalence a été estimée à plus de 30% au cours de la première année. La corrélation entre la localisation lésionnelle et les symptômes dépressifs a été considérée comme faible (Bhugal et al., 2004). Plusieurs travaux ont proposé l'existence d'un dysfonctionnement des circuits fronto-sous-corticaux et des noyaux gris de la base (Shimoda and Robinson, 1999). Les auteurs ont

insisté sur le fait qu'un nombre significatif de patients avec une dépression majeure ou mineure restait dépressifs plusieurs années après leur AVC. Le risque suicidaire ne doit pas être négligé en particulier chez les patients jeunes.

- **Apathie**

La prévalence de l'apathie post-AVC a été estimée entre 11 et 71% (van Dalen et al., 2013). L'apathie serait fréquente chez les patients ayant présenté un AVC hémisphérique droit, dans le cortex préfrontal ou dans les ganglions de la base (Levy and Czernecki, 2006). Okada et son équipe en 1997 ont retrouvé une réduction significative du débit sanguin cérébral dans le lobe frontal dorsolatéral droit et dans les régions fronto-temporales gauches. Selon ces auteurs, l'atteinte des régions frontales contribuerait au développement de l'apathie et l'hypo-perfusion frontale serait probablement responsable de ces symptômes (Okada et al., 1997; Starkstein et al., 1993a).

- **Anxiété**

25 à 50% des patients manifesteraient une anxiété généralisée dans les premiers mois qui suivent un AVC (associée ou non à une dépression ?). Cette prévalence ne diminuerait que légèrement après 2-3 ans (Astrom, 1996). Aucune relation définitive n'a été identifiée entre l'anxiété et un site lésionnel.

- **Irritabilité**

L'irritabilité post-AVC est une manifestation comportementale fréquente. Elle se caractériserait davantage par une baisse du seuil d'impatience pour des détails triviaux que par une augmentation des manifestations colériques proprement dites (Lesmele-Martin et al., 2010). Des difficultés à contrôler ou inhiber sa colère ont été observées chez 32% des patients au cours de la première année de l'AVC (Angelelli et al., 2004). Ces résultats ont été confirmés par l'équipe de Shânér avec une fréquence de 46% à 3 mois de l'AVC et de 30% à 12 mois (Skânér et al., 2007).

- **Autres désordres neuropsychiatriques probables**

La clinique des AVC fait également référence à d'autres désordres comportementaux et thymiques dont la prévalence est plus faible et encore imprécise. Il a été également observé des troubles de la perception de soi et de l'environnement (anosognosie de l'hémiplégie, délires d'identification, confabulations, hallucinations visuelles, delirium et état confusionnel aigu (Bogousslavsky et al., 1988; Joseph et al., 1999; Levine and Grek, 1984)), des troubles de la réactivité émotionnelle (labilité émotionnelle, réactions de catastrophe, rires et pleurs pathologiques (Goldstein, 1939; Starkstein et al., 1993b)), des troubles du contrôle des pulsions (manie, comportements obsessionnels-compulsifs (Etcharry-Bouyx and Dubas, 2000; Maraganore et al., 1991)) ou encore des changements de personnalité (Farrow et al., 2001; Gallagher et al., 2000)).

- **Anosognosie**

L'anosognosie est une complication relativement fréquente à la phase précoce d'un AVC. Sa fréquence a été évaluée entre 10 et 44%. Son intensité serait dépendante du temps écoulé (Starkstein et al., 2010). Elle a été associée aux lésions fronto-pariétale et insulaire droite, à l'avancée en âge, aux antécédents vasculaires et à la présence de troubles cognitifs. Ses mécanismes restent encore inconnus. En limitant la participation du patient à sa rééducation, l'anosognosie a un impact négatif sur la récupération fonctionnelle, la durée d'hospitalisation, l'autonomie et sur la prise en charge rééducative.

3.6. Répercussions dans les activités de la vie quotidienne

3.6.1. Dysfonctionnement social

Une étude a évalué à 68% le dysfonctionnement social et professionnel à partir d'une échelle d'auto évaluation (Work & Social Adjustment Scale, WSAS) chez 84 patients âgés de 41 ans en

moyenne, après un premier AVC léger à modéré (Hommel et al., 2009). Ce score a été significativement corrélé au score fonctionnel du NIHSS lors de l'admission du patient en hospitalisation, au MMSE, à l'échelle de dépression et d'anxiété de Zigmond et au stress qu'avait généré l'AVC pour le patient. Les auteurs ont également rapporté que le pourcentage de plaintes exprimées a été similaire à celui retrouvé dans la dépression ou les troubles bipolaires. En 2007, Hofgren et al., ont évalué sur trois ans la récupération des fonctions cognitives et des habiletés à reprendre les activités de vie quotidienne, chez des patients âgés de 18 à 65 ans (âge moyen 52 ans) ayant présenté un premier infarctus cérébral. Durant la première année, les auteurs ont mis en évidence une amélioration significative du fonctionnement cognitif et des habiletés dans les activités de vie quotidienne. Le score total à la BNIS (Barrow Neurological Institute Screen for Higher Cerebral Functions, (Wass, 1997)) qui comprend 7 échelles (communication et langage, orientation, attention-concentration, résolution de problèmes visuo-spatiaux, mémoire, affects et niveau de conscience vs performances) a été significativement amélioré à 12 mois par comparaison à la phase aiguë (3 semaines après l'évènement qualifiant). Aucun détail n'a été donné concernant les domaines améliorés. A 1 an de l'épisode vasculaire, 83% des patients avaient encore un dysfonctionnement cognitif, 20% étaient dépendants dans leurs activités de vie quotidienne et 7% d'entre eux avaient repris leur travail. A 3 ans, seuls 20% des patients étaient retournés à leur situation professionnelle (Hofgren et al., 2007).

L'absence de reprise des activités professionnelles à un niveau similaire est un des témoins des séquelles de l'AVC. En dépit d'excellentes conditions fonctionnelles, une large proportion des survivants ne peut pas retourner à une situation professionnelle, le cas échéant à une situation professionnelle similaire du fait de troubles cognitifs et/ou comportementaux. De la même façon, 5 à 54% des échantillons testés dans les études ont rapporté des problèmes familiaux, incluant divorce et séparation. D'autre part dans un travail récent mené au sein de notre équipe a montré que le stress post traumatique pouvait également être présent à la phase post-aiguë d'un infarctus cérébral (Letamendia et al., 2012).

3.6.2. *Conséquences à long terme : prédicteurs de la qualité de vie*

Beaucoup de patients victimes d'un AVC doivent vivre avec des déficits résiduels et des handicaps non résolus en dépit des programmes de remédiation proposés (Jonkman et al., 1998; Kaplan, 2005). Des études ont cherché à identifier les changements de la qualité de vie après un AVC. Elles ont suggéré des facteurs prédictifs de ces changements : l'anxiété et la dépression post-AVC (Hommel et al., 2009; Townend et al., 2007); l'âge et le statut fonctionnel (Gurcay et al., 2009); l'âge, le sexe féminin et une origine ethnique minoritaire (Berthoud and Blekesaune, 2007; Busch et al., 2009); les séquelles émotionnelles et physiques (Kauhanen et al., 2000; Moon et al., 2004); la sévérité de l'AVC (Hommel et al., 2009); la plainte cognitive (Duits et al., 2008) et les dysfonctionnements cognitifs (Duncan et al., 2000; Hochstenbach et al., 2003; Paolucci et al., 1996). Des études ont évoqué le rôle du support social et ont montré que le soutien familial peut protéger (Jaracz and Kozubski, 2003; Swartzman, 1998). L'absence de fatigue et de douleur resterait également un bon prédicteur de la qualité de vie dans de nombreuses études (Appelros, 2006; Widar et al., 2004).

Les études présentées dans ce chapitre ont permis d'objectiver des symptômes cognitifs et neuropsychiatriques, constituant une part importante de la comorbidité des AVC. Une identification des troubles cognitifs reste indispensable dans la mesure où même en cas de récupération fonctionnelle satisfaisante des troubles cognitifs peuvent persister au quotidien. Le questionnaire IQCODE, permettant de tester le statut cognitif antérieur est un bon outil diagnostique et il semble également être un bon prédicteur de l'évolution cognitive des patients. Du fait de son administration simple et rapide, ce questionnaire pourrait être proposé de façon systématique à l'entourage du patient dès son arrivée en service d'hospitalisation. Un examen à 3 mois devra être proposé lorsque le score est supérieur à 3,2 points. L'examen neuropsychologique est également indiqué lorsqu'il existe : une plainte cognitive et/ou comportementale du patient et/ou de

l'entourage; un trouble gnosique, praxique, et/ou une négligence qui engendre un retentissement majeur sur la rééducation et la réadaptation. L'évaluation neuropsychologique ne doit pas se limiter à l'étude des dysfonctionnements sous-cortico-frontaux mais doit comprendre une évaluation fine et détaillée des processus de mémoire, d'attention et de la sphère psycho-comportementale. Outre la caractérisation du déclin cognitif et de son retentissement sur la vie quotidienne, l'aspect physiopathologique du déclin cognitif d'origine vasculaire doit également être pris en compte.

III. MARQUEURS EN IMAGERIE CÉRÉBRALE DU DÉCLIN COGNITIF

1. *IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE*

L'IRM améliore le diagnostic et permet de mieux comprendre les dysfonctionnements cérébraux dans l'accident vasculaire cérébral. En plus, des différents contrastes parenchymateux en T1 et T2, il est maintenant possible de mesurer les mouvements des molécules d'eau et d'établir l'architecture des réseaux neuronaux (IRM du tenseur de diffusion), de connaître la concentration de marqueurs de l'activité neuronale (Imagerie par spectroscopie) et de suivre en direct les modulations du débit sanguin liées à l'activité cérébrale (IRM fonctionnelle). Dans les paragraphes suivants, nous discuterons de ces techniques et de leurs intérêts dans l'AVC et dans l'étude de la cognition.

1.1. **Lésions vasculaires asymptomatiques, Imagerie de Résonance Magnétique structurale et Cognition**

Elles sont découvertes fortuitement en IRM ou en TDM lors de la survenue d'IC ou d'HIC et comprennent les infarctus silencieux, les anomalies de la substance blanche et les microsaignements.

1.1.1. *Infarctus « silencieux »*

Les infarctus silencieux sont généralement de type lacunaire et définis par un hyper/hyposignal (hypersignal en T2 ou FLAIR, hyposignal en T1) visible en IRM en l'absence d'histoire clinique vasculaire ou en l'absence d'histoire clinique vasculaire antérieure pouvant expliquer cette localisation. La prévalence des infarctus silencieux a été estimée entre 8 et 28% dans une revue systématique de huit études de population (Vermeer et al., 2007) avec des différences principalement dues l'âge à des patients (âge moyen minimal 59 ans, maximal 75ans). Dans

l'étude prospective de Rotterdam, environ 24% des sujets âgés de 60 à 90 ans présentaient au moins une lésion à l'IRM évocatrice d'un infarctus silencieux, la prévalence passant de 8% entre 60 et 65 ans et plus de 35% après 85 ans (Vermeer et al., 2003a). Ces résultats avaient été corroborés dans l'étude américaine Cardiovascular Health Study où la prévalence globale était de 28 % après l'âge de 65 ans (âge moyen 76 ans) (Price et al., 1997). La prévalence des infarctus silencieux est plus élevée chez les patients ayant eu préalablement un infarctus cérébral. L'absence de critère diagnostic clinique et IRM définis pourrait également expliquer cette variabilité.

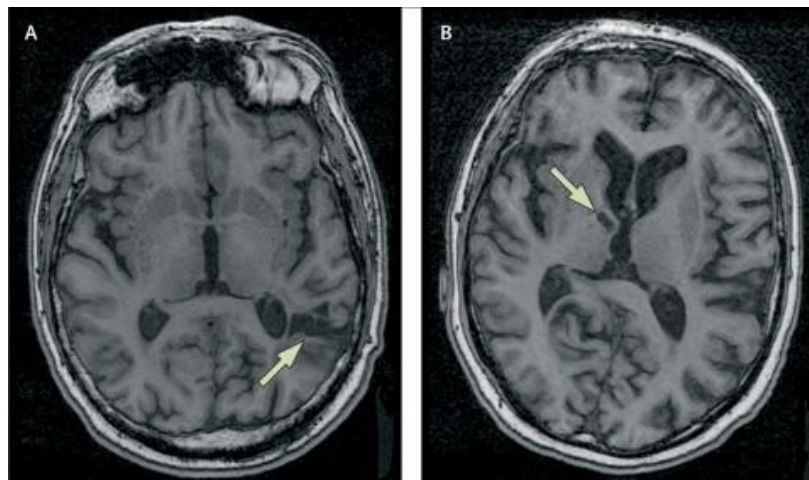


FIGURE 5 : IRM, T1 : INFARCTUS SILENCIEUX.

A. Infarctus lacunaire temporo-occipital. B. Infarctus lacunaire thalamique droit.

Vermeer, S.E., Longstreth Jr, W.T., Koudstaal, P., 2007. Silent brain infarcts: A systematic review. Lancet Neurology. 6, 611-619.

1.1.1.a. Facteurs associés aux infarctus silencieux

Dans l'étude de la Rotterdam Study, les infarctus silencieux ont été présents chez les femmes et en présence d'une HTA (Vermeer et al., 2002). Dans cette étude le diabète et le tabac n'ont pas

joué de rôle significatif alors qu'ils ont pu être rapportés dans d'autres études (Howard et al., 1998). Une association significative a été observée entre la présence d'IS et la fibrillation auriculaire mais également avec l'élévation de l'homocystéinémie (Das et al., 2008) mais aussi avec une dilatation auriculaire, une insuffisance cardiaque sévère (Feinberg et al., 1990; Siachos et al., 2005). Ils ont été fréquemment détectés au cours d'affections génétiques rares impliquant les petits vaisseaux cérébraux, en particulier dans le CADASIL (Viswanathan et al., 2007) ou dans le syndrome du moyo-moya (Kuroda et al., 2007).

1.1.1.b. Infarctus silencieux et cognition

Les IS interfèrent, indépendamment des lésions de la substance blanche, avec les performances cognitives. Dès lors, le terme de lésion silencieuse semble inadapté dans la mesure où l'impact clinique de ces lésions, même s'il est souvent limité, apparaît aujourd'hui indiscutable. Des études ont montré un lien significatif entre la présence d'infarctus silencieux et un déclin cognitif plus sévère et l'apparition de la démence (Vermeer et al., 2003b). Le nombre d'infarctus silencieux a été corrélé à une diminution des fonctions exécutive, d'attention ou de rapidité mentale dans plusieurs études transversales (Arboix, 2011; Carey et al., 2008; Fujikawa et al., 1994; Reitz et al., 2006). Dans l'étude de Rotterdam, la survenue de nouveaux IS a été liée de façon indépendante au déclin des performances cognitives après une moyenne de 3,6 ans. Une méta-analyse de 2013 a regroupé 12 études transversales et 5 études longitudinales et s'est interrogée sur l'existence d'une atteinte cognitive domaine-spécifique après un ou plusieurs IS (âge moyen 65 ans). Edwards et al., ont rapporté une atteinte cognitive multidomaine avec une taille de l'effet considérée de petite à moyenne sur les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, l'attention et les capacités visuo-spatiales, et un large effet pour la cognition globale et la vitesse de traitement de l'information (Edwards et al., 2013).

1.1.2. *Anomalies de la substance blanche*

Les hypersignaux de la substance blanche représentent un autre type de lésions vasculaires cérébrales. Ils sont visibles sur des séquences fortement pondérées en T2 ou en FLAIR ou encore apparaissent comme un hyposignal T1 en IRM. Lorsqu'ils sont multiples, punctiformes ou confluents, à disposition symétrique et situés dans les régions irriguées par les artères perforantes cérébrales, ces hypersignaux reflètent le plus souvent une démyélinisation ou une perte axonale d'origine ischémique au sein de la substance blanche. Le terme leucoaraïose a été proposé par Hachinski en 1986 pour caractériser ces lésions. Des anomalies de la substance blanche sont fréquemment observées dans la population de sujets présentant des pathologies cérébrovasculaires (IC, HIC primaires et CADASIL), une démence mais aussi dans les populations asymptomatiques. Elles sont extrêmement fréquentes au cours du vieillissement normal. Dans plusieurs études de population, la présence d'au moins un hypersignal en T2 au sein de la substance blanche a été observée chez 95% des sujets de plus de 60 ans (De Groot et al., 2001; van Dijk et al., 2008). Chez les sujets les plus jeunes, les données épidémiologiques sont plus rares. Dans l'étude de Framingham comprenant des individus de 34 à 97 ans, la prévalence des anomalies de la substance blanche n'a pas été détaillée avant l'âge de 60 ans (Jeerakathil et al., 2004). Dans une étude de 243 sujets sains et recrutés pour une base de données normative d'imagerie cérébrale, l'âge médian des sujets sans anomalie de signal de la substance blanche a été de 34,5 ans, celui des jeunes avec des hypersignaux de la substance blanche a été de 57 ans.

Ces anomalies de la substance blanche ne semblent pas revêtir de spécificité topographique ou physiopathologique. Smith et al. ont par exemple comparé la distribution topographique de ces lésions chez trois groupes de sujets porteurs de microangiopathie cérébrale d'origine hypertensive, d'AAC ou des deux, sans objectiver de différence (Smith, 2010).

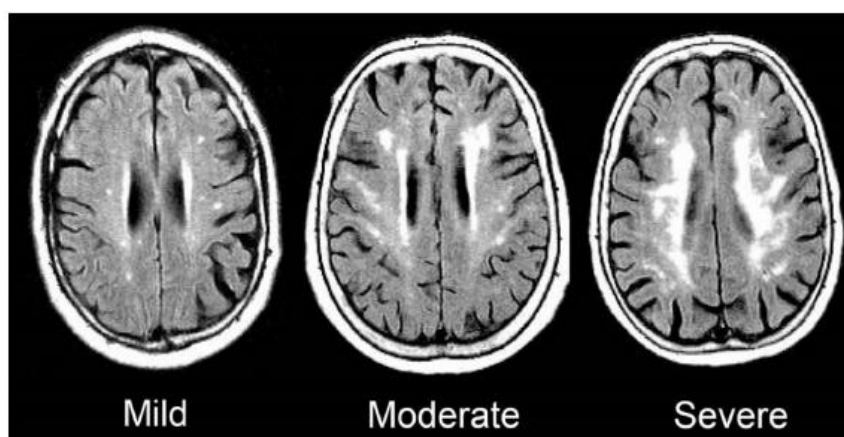


FIGURE 6 : IRM, FLAIR : CHANGEMENTS DANS LA SUBSTANCE BLANCHE LIES A L'AGE : TROIS GRADES DE SEVERITE SELON L'ECHELLE MODIFIEE DE FAZEKAS.

Inzitari, D., et al., 2009. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. BMJ: British Medical Journal. 339.

1.1.2.a. Facteurs associés aux anomalies de la substance blanche

Les deux principaux facteurs associés à l'étendue des hypersignaux de la substance blanche (HSB) sont l'âge et l'HTA (Longstreth Jr, 1998). Dans la majorité des études, une pression artérielle systolique élevée ou des modifications significatives de la pression artérielle systolique ou diastolique au cours du vieillissement ont été associées à l'étendue des lésions (De Leeuw et al., 2001; van Dijk et al., 2004). D'autres facteurs de risques vasculaires ont été identifiés de façon moins constante : la glycémie artérielle (Carmelli et al., 1999), la présence d'un diabète (Gouw et al., 2008), un faible taux de HDL-cholestérol (Carmelli et al., 1999) ou encore le tabagisme (Basile et al., 2006). On retrouve également une corrélation entre l'étendue de ces lésions et des marqueurs cérébraux tels que les IC symptomatiques (Manolio et al., 1994), les IS (Longstreth Jr, 1998), les microsaignements (Vernooij et al., 2008), l'atrophie du corps calleux (Ryberg et al., 2008), l'élargissement ventriculaire et des sillons (Longstreth Jr et al., 2000), l'atrophie cérébrale globale (Manolio et al., 1994).

1.1.2.b. Anomalies de la substance blanche et cognition

Il a été montré une relation entre les anomalies de la substance blanche et un moins bon pronostic fonctionnel avec un risque plus élevé de dépendance chez des sujets âgés de 75 ans en moyenne (Inzitari et al., 2009) mais aussi avec un risque de récurrence vasculaire et de mortalité (Bokura et al., 2006). Barber et al., en 1999 ont observé une relation entre ces anomalies et le risque de déclin cognitif chez le sujet cliniquement sain, chez le sujet après un AVC, et chez le sujet dément (Barber et al., 1999). L'extension des lésions périventriculaires exposerait à un risque de déclin cognitif plus rapide (De Groot et al., 2002). L'impact des hypersignaux de la substance blanche sur le plan cognitif est considéré comme indépendant de la présence d'infarctus cérébraux. Les conséquences sur le plan cognitif portent sur les fonctions exécutives (flexibilité mentale, rapidité d'exécution, concentration) et l'attention (Smith et al., 2004; Van Petten et al., 2004). Les capacités mnésiques seraient relativement préservées et ne seraient affectées qu'en présence de lésions étendues (Ikram et al., 2010). Il semblerait toutefois qu'il existe également une association très significative entre ces anomalies et les plaintes cognitives subjectives (De Groot et al., 2001) ou avec les plaintes mnésiques chez des sujets âgés (Miranda et al., 2008).

1.1.3. Microsaignements

Un microsaignement ou microbleed (MB) est une « entité radiologique construite » visible uniquement en IRM sur une séquence particulière, le T2 en écho de gradient. La séquence T2 en écho de gradient ou T2* est une séquence de susceptibilité magnétique particulièrement sensible au fer et donc au sang. Les microbleeds sont des lésions ovoïdes, de petite taille (entre 5 et 10 mm), intraparenchymateuses et caractérisées par un vide de signal en T2* (Greenberg et al., 2009). Avec l'avènement des techniques d'IRM, les MBs sont apparus comme une réelle

problématique clinique en raison de leur fréquence et de l'absence de données quant à leur signification pathologique.

Ils sont présents chez 5% des sujets cliniquement sains, chez 23% des patients après un premier infarctus cérébral, chez 44% des patients avec un antécédent d'infarctus cérébral, chez 52% des patients victimes d'une hémorragie intracérébrale et chez 83% des patients avec un antécédent d'HIC (Cordonnier et al., 2007a). En 2011, Poels et al. ont publié des résultats issus de la Rotterdam Scan Study afin d'explorer la prévalence puis l'incidence de MBs dans une population de 831 sujets de 68,5 ans d'âge moyen (Poels et al., 2011). Les patients ont bénéficié de deux IRM (1.5 Tesla) en séquence T2* (baseline et fin de suivi à 3,4 ans en moyenne de la baseline). La prévalence initiale de ces MBs a été de 24,4% et de 28% à 3,4ans. 10,2% des patients (n=85) ont développé de nouveaux MBs (cf. Figure 7). La variabilité des prévalences de MBs au travers des études pourrait principalement être liée aux différences de technique de détection et à l'âge des populations étudiées.

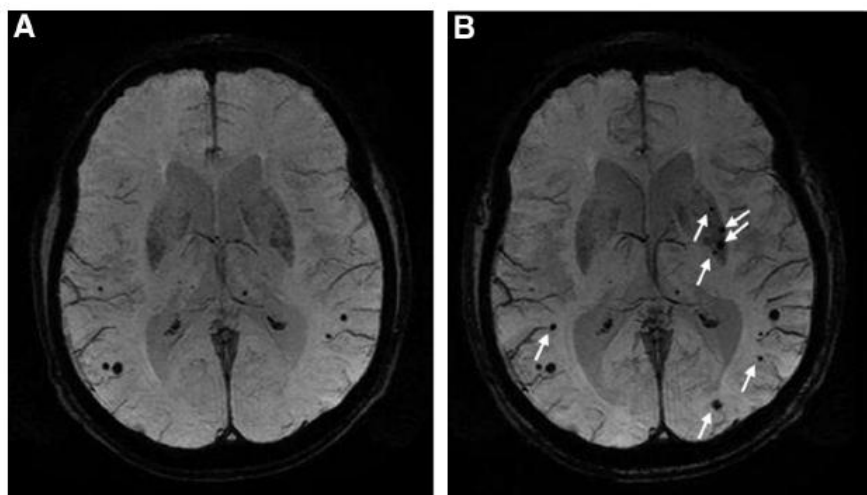


FIGURE 7 : APPARITION DE NOUVEAUX MICROSAIGNEMENTS EN T2* AU COURS DU SUIVI D'UN PATIENT

A. T2* réalisé en 2006. B. T2* réalisé en 2009.

Poels et al., Incidence of Cerebral Microbleeds in the General Population The Rotterdam Scan Study. Stroke 2011

1.1.3.a. Facteurs associés aux microsaignements

Dans la population générale, l'âge, l'HTA et le diabète sont les trois facteurs majeurs associés aux microsaignements. L'HTA quadruple le risque de microsaignements, le diabète le double. Le sexe masculin et le génotype ApoE $\epsilon 4$ sont associés aux microsaignements de façon plus inconstante. Les études histopathologiques concernant les MBs sont rares. Dans la méta-analyse de Shoamanesh et al, parue en 2011, seules 5 études portant sur la corrélation neuropathologique de MBs visualisés en IRM ont été recensées. Il en ressort que ces lésions sont associées à la microangiopathie hypertensive ou amyloïde (Shoamanesh et al., 2011). Dès lors, des arguments étayent l'hypothèse selon laquelle les MBs lobaires seraient associés à l'AAC dont le principal argument est l'association entre ApoE $\epsilon 4$ et microbleeds lobaires mais la spécificité topographique de ces lésions n'a pas encore été clairement établie. Par ailleurs les facteurs de risque partagés entre MBs et HIC profonds (HTA, tabac) vont également dans le sens d'une spécificité topographique (Poels et al., 2010).

1.1.3.b. Microsaignements et cognition

Les conséquences des microsaignements sont encore mal connues mais les données actuelles apportent des preuves d'un lien entre leur présence et une altération cognitive.

Dans une étude limitée à 55 patients âgés en moyenne de 67 ans avec un IC ou un AIT dont 25 avaient des microsaignements à l'IRM et une étendue des hypersignaux comparable aux autres patients de l'étude, Werring et al., ont observé une atteinte deux fois plus fréquente des fonctions exécutives en présence de microsaignements (Werring et al., 2004). En 2012, Gregoire et al., ont montré une relation entre la sévérité de l'atteinte cognitive et le nombre de microsaignements. L'atteinte des processus exécutifs à 5,7 ans d'un premier infarctus cérébral est restée significativement associée au nombre de microbleeds observés à la baseline (Gregoire et al., 2012). Des résultats ont montré également une relation significative entre le nombre de

microsaignements et l'ensemble des performances cognitives (exceptées les performances langagières) ou la sévérité de la démence chez 86 patients répondant aux critères de démence vasculaire sous corticale (Seo et al., 2007). Dans une étude de Cordonnier et al., les auteurs ont comparé 4 groupes de sujets : des sujets avec une plainte cognitive subjective (groupe témoin), des patients MCI, des patients MA et des patients VaD (Cordonnier et al., 2006). Ils ont constaté que le nombre de microbleeds a été doublé chez le groupe de patients MCI (20% de MBs) par comparaison au groupe de patients avec une plainte cognitive subjective (10% de MBs). Les patients MCI ont montré davantage de microbleeds que les patients MA (18% de MBs) mais moins que les patients VaD (65% de MBs). Compte tenu de l'association fréquente entre MBs, lésions de la substance blanche et infarctus lacunaires, Van Norden et al. (van Norden et al., 2011) se sont intéressés à l'effet des MBs sur la cognition dans une cohorte de 500 sujets âgés en prenant en compte ces facteurs confondants et ont mis en évidence que la présence de MBs représentait un facteur indépendant influant sur les capacités cognitives. En revanche dans une cohorte de patients CADASIL, les microsaignements ont été associés de façon indépendante à la sévérité globale du handicap mais aucune relation significative n'a été observée dans un modèle multivarié avec les performances cognitives (Viswanathan et al., 2007).

1.2. Lésions vasculaires symptomatiques, Imageries de Résonance Magnétique et Cognition

Les troubles cognitifs post-AVC ischémique ou hémorragique ont été présentés dans la partie 3 – *Aspect neuropsychologique d'origine vasculaire*— ; et nous venons précédemment de voir l'importance de l'imagerie structurale dans l'analyse des altérations macroscopiques sous-jacentes aux pathologies cérébrovasculaires. Il s'agit dans ce paragraphe d'évoquer l'intérêt des différentes techniques d'imagerie de résonance magnétique dans la pathologie vasculaire et leurs applications dans l'étude de la cognition.

1.2.1. L'apport de l'Imagerie de diffusion dans l'étude de la cognition

L'IRM de diffusion explore les micromouvements des molécules d'eau. La diffusion repose sur le principe selon lequel les déplacements aléatoires des molécules d'eau sont contraints par l'organisation des tissus. Dans l'AVC, les séquences en diffusion montrent très précocement (moins d'une heure) les lésions ischémiques sous forme d'un hypersignal et mettent en évidence les lésions de petite taille. Elles sont le reflet d'une souffrance neuronale en grande partie réversible.

- **Imagerie du tenseur de diffusion**

Au-delà de la lésion vasculaire aiguë, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI, Diffusion Tensor Imaging) offre la possibilité d'explorer *in vivo* l'intégrité de la microstructure des réseaux neuronaux et surtout l'organisation des fibres de substance blanche. Elle permet de mesurer la fraction d'anisotropie (FA) des molécules d'eau c'est-à-dire la probabilité de diffusion dans une direction privilégiée et leur vitesse de diffusion moyenne (DM) dans chaque voxel. Une altération des faisceaux de fibres blanches se traduit par une diminution de la FA et une augmentation de la DM.

Dans la pathologie vasculaire, l'utilisation de cette technique s'est largement centrée sur la pathologie ischémique sous corticale où l'interruption des connections sous-cortico-corticales est caractéristique. En 2011, Zhou et collaborateurs ont montré une augmentation de la DM et une réduction de la FA chez des patients VCIND par comparaison aux patients avec une maladie des petits vaisseaux sans atteinte cognitive associée (groupe contrôle) (Zhou et al., 2011). Ces résultats ont été retrouvés à travers les 5 lobes cérébraux tant sur les faisceaux de substance blanche d'apparence normale et altérée. De la même façon, les auteurs ont rapporté une corrélation entre les paramètres obtenus en DTI et le déclin cognitif, supportée par le fait que la sévérité du déclin cognitif a été reliée à la sévérité de l'atteinte microstructurale. En 2011, une équipe a confirmé cette relation entre des changements du tenseur de diffusion et une altération

cognitive dans les régions supratentorielles chez 27 patients MCI avec une pathologie ischémique sous corticale et chez 34 patients avec une démence vasculaire sous corticale (Kim et al., 2011). Fu et collaborateurs se sont focalisés sur l'intérêt de la DTI dans le diagnostic et les diagnostics différentiels de patients atteints de MA et de VaD sous corticale. Les auteurs ont suggéré que les patients avec une VaD sous corticale avaient des valeurs FA plus basses et un coefficient de diffusion apparent plus élevé dans les faisceaux fronto-occipitaux inférieurs, dans le genou du corps calleux, dans le splénium du corps calleux et dans le faisceau longitudinal supérieur (Fu et al., 2012). La DTI apparaît comme un outil pertinent de mesure de la progression de la maladie dans les infarctus sous corticaux et dans le CADASIL (Holtmannspötter et al., 2005). Enfin, elle a apporté d'importantes connaissances dans le remodelage structurel des voies cortico-spinales ipsi et controlatérales au cours de la récupération motrice post-AVC.

1.2.2. L'apport de l'Imagerie par spectroscopie dans l'étude de la cognition

Une autre approche est la spectroscopie par résonance magnétique. Cette méthode est une analyse *in vivo* de la concentration des marqueurs de l'activité neuronale (N-acétyl aspartate, NAA), gliale (inositol) et membranaire (choline, Cho)) rapportée généralement sur la quantité du métabolisme énergétique (créatine, Cr ; lactate, ...). Chez les patients avec maladie des petits vaisseaux, des équipes ont montré une réduction des taux de N-acétyl aspartate et de choline au niveau des faisceaux de substance blanche lésés et de ceux d'apparence normale par comparaison aux sujets contrôles (Nitkunan et al., 2006; Nitkunan et al., 2008; Nitkunan et al., 2009). Seules deux études se sont intéressées à corrélérer les modifications de concentration de métabolites avec les performances neuropsychologiques des patients. La première étude, datée de 2001 a montré une diminution du ratio NAA/Cho et NAA/Cr au niveau des fibres blanches pariétales qui ont été positivement corrélées avec les performances attentionnelles de patients

avec une VaD sous corticale en utilisant une analyse en voxel-unique (Hund-Georgiadis et al., 2001). La seconde étude a observé une diminution de ces mêmes ratios dans les fibres de substance blanche lésées et celles d'apparence normale. Une corrélation entre le MMSE et le taux NAA/Cho au niveau des fibres d'apparence normale mais également entre le MMSE et NAA/Cr et les fibres lésées a été observée. Une corrélation positive entre les z-scores obtenus aux épreuves exécutives et le taux de NAA/Cho dans les fibres lésées a également été retrouvée (Wang et al., 2012).

1.2.3. L'apport de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle dans l'étude de la cognition

L'imagerie fonctionnelle est un outil de grande valeur pour la mesure de l'activité cérébrale durant un processus cognitif chez l'humain ou à l'état de repos. Des études convergent vers la conclusion que les groupes de cartes d'activation sont hautement reproductibles à travers des sessions et à travers différentes IRM. Il existe un intérêt grandissant à utiliser cette technique comme un biomarqueur d'imagerie pour évaluer l'efficacité de certains traitements pharmaceutiques (Pariente et al., 2001), de thérapies individuelles et sert dès lors de preuve de concept.

- **IRMf de repos et cognition**

Des études se sont intéressées à la connectivité fonctionnelle du cerveau lors de l'état de repos, c'est-à-dire en l'absence de toute demande cognitive. Ce concept provient de preuves émergentes dans les populations exempts de toute maladie, d'une cohérence temporelle de l'activité neuronale spontanée entre différentes régions cérébrales alors qu'une dé-activation de ces mêmes régions se produirait lorsque le sujet débiterait une tâche cognitive (Greicius et al., 2003). Ce réseau nommé «Resting State (RS) ou Réseaux de Repos (RdR) ou Default Mode

Network (DMN) » serait impliqué dans différents processus (moteurs, sensoriels, cognitifs, émotionnels) et sous tendus par les cortex cingulaire postérieur, préfrontal médian, et pariétal inférieur (Raichle et al., 2001) (pour revue, voir (Fox and Raichle, 2007)). Même si le rôle de cette activité reste largement inconnu, les régions cérébrales en cause dans ce réseau sont impliquées dans les fonctions d'attention, de vigilance, d'introspection, d'expérience personnelle, d'émotion et de cognition sociale.

Dans la pathologie vasculaire, les premières études se sont attachées à montrer des fluctuations de ce réseau au repos au cours de la récupération motrice. Sun et collaborateur (2011) ont montré des modifications de ce réseau chez des patients VCIND. 36 patients de 69 ans en moyenne, présentant une pathologie ischémique sous corticale ont été inclus puis séparés en deux groupes en fonction de la présence ou non d'une altération cognitive. Les auteurs ont rapporté une diminution de cette connectivité fonctionnelle dans le gyrus temporal moyen gauche le cingulaire antérieur gauche, le noyau caudé droit, le gyrus frontal moyen droit et le gyrus frontal médian gauche par rapport aux patients cognitivement intacts. A l'inverse, les régions du gyrus temporal inférieur droit, du gyrus temporal moyen gauche, du gyrus précentral gauche et le lobule pariétal supérieur gauche ont montré une connectivité plus importante attestant d'une intégration fonctionnelle différente entre la partie antérieure et postérieure du DMN. Les auteurs ont alors suggéré que ces changements étaient causés par l'atteinte des faisceaux de substance blanche et également influencés par la connectivité fonctionnelle corticale et l'hypoperfusion cérébrale résultant de la maladie. Quant à l'augmentation de la connectivité fonctionnelle, ils ont proposé qu'il s'agissait d'un recrutement compensatoire (Sun et al., 2011). En 2012, une étude a observé chez des patients MCI vasculaire sous corticaux une diminution de la connectivité fonctionnelle par comparaison à un groupe de sujet contrôle. Parmi ces structures, on retrouve : le précuneus/cingulaire postérieur, le cortex préfrontal médial, et le gyrus temporal moyen. Les auteurs ont également mis en évidence une diminution de l'amplitude des oscillations de basses fréquences dans la partie antérieure du DMN alors qu'une augmentation a été retrouvée dans la partie postérieure par rapport au groupe témoin;

corroborant ainsi la dissociation topographique préalablement observée par Sun et son équipe. La perte de volume de substance grise a permis d'expliquer une partie des anomalies observées, confirmant une atteinte structurale combinée à une altération de l'activité cérébrale intrinsèque fonctionnelle chez les patients VCIND. (Yi et al., 2012).

- **IRMf en activation et cognition**

En cartographiant la dynamique de réorganisation du cerveau, l'imagerie fonctionnelle a permis des progrès significatifs dans la compréhension des phénomènes de plasticité cérébrale après un AVC. Les premières études se sont centrées sur la réorganisation des réseaux neuronaux des fonctions motrices (Calautti and Baron, 2003; Calautti et al., 2007; Johansen-Berg et al., 2002) et langagières (Cao et al., 1999; Crosson et al., 2007; Thulborn et al., 1999). A notre connaissance, seules deux études se sont intéressées à caractériser la réorganisation cérébrale des fonctions mnésique et de mémoire de travail dans la pathologie vasculaire en phase post aiguë alors que ce champ d'investigation a davantage été détaillé dans la pathologie du traumatisme crânien par exemple. Les deux études ont choisi le test du n-back pour attester d'une modification du signal BOLD. Le test de n-back requiert la surveillance en direct, la mise à jour et la manipulation des informations et suppose donc de placer de grandes exigences sur un certain nombre de processus en mémoire de travail. Cette tâche dont l'administration est facile et peu dépendante des stimuli utilisés lui confère un caractère hautement reproductible et robuste (Plichta et al., 2012). Snaphaan et al., ont voulu attester d'une modulation des activations du lobe temporal médian (LTM) au sein d'un réseau plus large sous tendant les fonctions de mémoire épisodique dans la pathologie vasculaire. 28 patients après un infarctus supratentorial âgé en moyenne de 54 ans ont été comparés à 22 sujets contrôles âgés en moyenne de 52 ans. Aucune différence comportementale n'a été objectivée entre les deux groupes sur le nombre de réponses correctes aux tâches de 0back ou de 2back. Sur le contraste 2back> 0back, des activations bilatérales ont été observées dans le lobe frontal, le lobe temporal médian, le gyrus cingulaire, l'insula, le lobe

occipital et le cervelet dans les deux groupes. Néanmoins, les patients ont montré une réduction de l'activité du LTM gauche par comparaison aux contrôles. Une tendance a été notée pour le LTM droit et aucune différence n'a été observée sur le contraste inverse (0back > 2back). Les auteurs ont également retrouvé une corrélation positive entre les activations du lobe temporal médian et les performances au test du California Verbal Learning Test chez le groupe contrôle uniquement. Dès lors, la réduction de la fonctionnalité du LTM pouvait être responsable d'une atteinte en mémoire épisodique chez les patients avec infarctus cérébral supratentorial. Du fait d'hypothèses opérationnelles, l'analyse des cartes d'activations n'a été réalisée que sur cette région d'intérêt et aucune information n'a été fournie dans l'article sur la fonctionnalité des autres régions cérébrales.

La seconde étude avait pour objectif de confirmer des résultats initialement observés chez le primate et corroborés par des études comportementales : l'altération des fonctions exécutives et de mémoire de travail seraient probablement la résultante d'une disconnexion cortico-cérébelleuse (Ziemus et al., 2007). 9 patients avec un infarctus cérébelleux âgés en moyenne de 46 ans ont été testés sur une tâche de n-back à la phase aiguë ou à distance de l'épisode vasculaire (2 jours-6 ans) et comparés à 9 sujets contrôles appariés (âge moyen 44 ans). Une altération de la fluence verbale et de la mémoire de travail a été mise en évidence sur le bilan neuropsychologique. Néanmoins, les auteurs ont choisi un cutoff inférieur à -1 déviation standard pour considérer la fonction cognitive comme altérée. Encore une fois, aucune différence comportementale n'a été retrouvée sur le nombre de réponses correctes alors que des différences significatives ont été observées à partir du signal BOLD. Une activation similaire entre les deux groupes a été observée durant la tâche de 2back incluant le cortex préfrontal ventral et dorsolatéral, le cortex pariétal, l'aire motrice supplémentaire, le cervelet et le cortex pariétal. Cependant, une contribution plus importante des régions pariétales postérieures bilatérales (précuneus, gyrus angulaire et gyrus supramarginale) a été retrouvée chez le groupe patient. Ce recrutement cérébral a été considéré comme un mécanisme compensatoire afin de permettre aux patients de maintenir un niveau de performance égal sur le plan comportemental.

2. *IMAGERIE MOLÉCULAIRE*

2.1. **Marqueurs du métabolisme cérébral en Tomographie par Emission de Positons**

Une autre approche consiste à analyser le métabolisme cérébral en TEP scan. Pour cela le radiomarqueur de fréquence est le ^{18}F -fluorodesoxyglucose ou FDG qui permet d'évaluer la consommation neuronale de sucre. Deux calculs permettent de quantifier la fixation d'un radiomarqueur: la valeur de fixation normalisée (Standard Uptake Value, SUV) ou le volume de distribution (Distribution Volume Ratio). La valeur exprimée en SUV est l'index le plus largement utilisé en pratique clinique puisque le calcul effectue une normalisation basée sur le rapport entre la fixation du traceur, le poids du patient et la dose injectée à l'inverse du calcul du volume de distribution.

Les études se sont focalisées sur la démence vasculaire en montrant un profil plus diffus d'hypométabolisme par comparaison aux patients MA ; impliquant les cortex associatifs mais également le thalamus, les ganglions de la base et le cervelet (Baron, 1998; Herholz, 1995) mais plus particulièrement le lobe frontal, le gyrus cingulaire antérieur et le gyrus préfrontal supérieur (Nagata et al., 2006; Pascual et al., 2010; Starkstein et al., 1996; Yang et al., 2002). En 2008, Seo et al., ont décidé au vu de l'absence de donnée dans le trouble cognitif léger d'origine vasculaire de comparer le métabolisme cérébral entre un groupe de patients MCI vasculaire d'origine sous cortical (MCIvs, âge moyen 70 ans), un groupe MCI amnésique (MCIa, âge moyen 68 ans) et un groupe de sujets sains appariés (âge moyen 63 ans) en âge, sexe, niveau d'éducation et sur le score au MMSE (Seo et al., 2009). Par comparaison aux sujets contrôles, les patients MCIvs ont montré un hypométabolisme dans le thalamus, l'insula, le gyrus temporal supérieur, le gyrus cingulaire antérieur, le cingulum, les noyaux gris centraux à droite, le cervelet et le pont. Une comparaison directe entre les groupes MCIa et MCIvs a dévoilé un hypométabolisme plus important des régions thalamique, du cervelet et du pont chez le groupe MCIvs. Jusqu'à aujourd'hui, trop peu d'études se sont attachées à corrélérer

l'hypo/hypermétabolisme et les performances cognitives contrastant ainsi avec les données obtenues dans la maladie d'Alzheimer. Seule l'étude de Kim (2012) a montré une corrélation entre l'augmentation du quotient d'aphasie de la Western Aphasia Battery (plus le score est élevé plus les performances langagières sont bonnes) et l'augmentation du métabolisme au niveau des cortex orbitofrontaux, de l'hippocampe et du cortex parahippocampique droit chez 16 patients aphasiques à la suite d'une hémorragie intracérébrale (Kim et al., 2012).

2.2. Marqueurs amyloïdes en Tomographie par Emission de Positons

Le diagnostic de certitude de toute amyloïdopathie (MA ou AAC) reste neuropathologique. Dans le but d'approcher un diagnostic étiologique du vivant du patient, des marqueurs de l'amyloïde ont été développés, permettant la visualisation de l'amyloïde cérébrale *in vivo* par acquisition en TEP, et ainsi de distinguer les mécanismes étiogéniques sous-jacents aux différents type d'AVC.

Plusieurs marqueurs de la protéine amyloïde ont été développés ces dix dernières années. Les trois principaux décrits dans la littérature sont: 18F-FDDNP (FDDNP) (Agdeppa et al., 2001), 11C-labeled Pittsburgh compound B (PIB) (Mathis et al., 2003), 18F-AV-45 (florbetapir ou AV45)(Vandenberghe et al., 2010). L'ensemble de ces molécules partage un caractère lipophile leur permettant de passer la barrière hémato-encéphalique et un marquage radioactif. Le FDDNP est un traceur ayant la particularité de se fixer à la fois aux plaques amyloïdes mais aussi aux dégénérescences neurofibrillaires et représente ainsi un co-marqueur des deux substrats pathologiques de la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, il semblerait qu'il présente une très importante fixation non-spécifique (Noda et al., 2008) et il est dès lors non utilisé en recherche clinique. Les autres traceurs se fixent sur la protéine amyloïde (agrégats de peptides A β). Le PIB présente une excellente affinité pour le peptide A β et un bon degré de rétention cérébrale. Son marquage par le 11Carbone explique sa demi-vie courte (20 minutes) et rend son utilisation difficile en routine clinique. Néanmoins, les résultats d'une étude de phase II publiés en 2010

rendent compte de performances comparables à celle du PIB avec une molécule voisine mais marquée au ^{18}F : le ^{18}F -flutemetamol (Vandenberghe et al., 2010), appelé également Florbetapir ou AV45. L'AV45 est un agent neutre, de petite taille qui se fixe sur les agrégats A β avec une haute affinité et spécificité. In vitro, l'affinité de l'AV45 a été testée avec des homogénats de tissu cérébral et sa spécificité confirmée par des techniques d'autoradiographie sur des coupes cérébrales post-mortem de sujets Alzheimer et contrôles sains (Figure 8). Au niveau pharmacodynamique, l'AV45 passe la barrière hémato-encéphalique 20 minutes après son injection par voie veineuse. Le pic de fixation est atteint en 30 minutes puis reste stable pendant 60 minutes, temps durant lequel l'acquisition par TEP peut être réalisée (Hee Han et al., 2011). En 2011, Han et al ont publié des données concernant une molécule, la resorufine ayant une affinité sélective pour l'amyloïde cérébrovasculaire. (Hee Han et al., 2011). Ils ont ainsi montré, in vitro, sur des cerveaux de souris transgéniques (Tg2576) qui développent des plaques amyloïdes et une AAC que la resorufine fixait de manière spécifique l'amyloïde vasculaire et pas les plaques amyloïdes. Toutefois, ces résultats ne sont pas pour l'instant répliquables *in vivo* après injection intraveineuse du traceur.

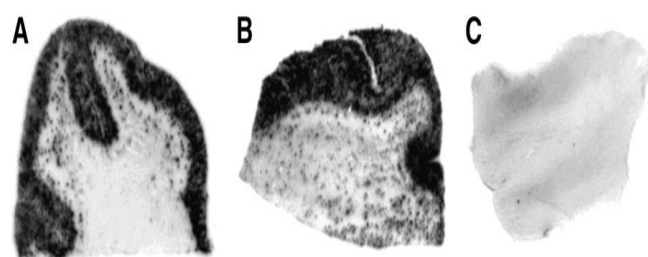


FIGURE 8 : AUTORADIOGRAMMES DE TISSU CERVEBRAL CONGELE, MARQUE PAR L'AV45 CHEZ DES PATIENTS MA ET SUJETS CONTROLES

A, B : marquage intense de plaques A β sur des coupes de cerveaux Alzheimer. C : absence de marquage chez sujet contrôle.

Choi et al, Preclinical Properties of ^{18}F -AV-45: A PET Agent for Ab Plaques in the Brain. The J. of Nuclear Medicine, 2009.

En 2013, Landau et son équipe ont montré une association forte entre les ratios de fixation corticale en PIB et en AV45 (Spearman $\rho=0.86-0.95$) (Landau et al., 2013). Les auteurs ont constaté que pour établir un statut positif ou négatif d'A β , il pouvait transformer avec précision les valeurs des deux radioligands et les rendre ainsi comparables. Le seuil de PIB a été déterminé à 1,47 (sur la base d'une normalisation avec la substance grise du cervelet et des analyses freesurfer (Jagust et al., 2009)) et a pu être converti au seuil de 1,13 pour l'AV45 (sur la base d'une normalisation avec le cervelet entier et sur une analyse avec le template du TEP), une valeur qui est proche du seuil indépendant d'AV45 déterminé à 1,10 (Joshi et al., 2012).

- **Imagerie amyloïde et maladie d'Alzheimer**

L'imagerie amyloïde a d'abord été mise à profit dans la recherche sur la MA. Dans la revue de littérature publiée par Klunk et al., le PIB paraissait avoir une bonne corrélation radiopathologique puisque l'ensemble des 12 cas de PIB positifs étudiés en histologie présentait une charge amyloïde A β significative avec une sensibilité moins parfaite (3 PIB négatifs sur 12 avaient une histologie positive pour les dépôts A β) (Klunk et al., 2004). En 2011, Clark et al. ont étudié les corrélations entre fixation en TEP AV45 et diagnostic neuropathologique de MA (Clark et al., 2011). La population de l'étude réunissait 29 sujets âgés en fin de vie (espérance de vie estimée à moins de 6 mois). Un examen TEP AV45 *in vivo* ainsi qu'une autopsie cérébrale ont été réalisés. Un groupe contrôle, constitué de 74 sujets sains âgés en moyenne de 27 ans et supposés dépourvus d'amyloïde cérébrale ont également bénéficié d'un TEP AV45. Sur les 15 sujets porteurs d'un diagnostic neuropathologique de MA, 14 avaient un examen AV45 dit positif (analyse semi-quantitative visuelle : de 0 à 4). Tous les sujets exempts de maladie d'Alzheimer histologique étaient AV45 négatifs, faisant état d'une sensibilité élevée (14/15) et d'une spécificité parfaite (14/14). Par ailleurs, aucun des 74 sujets jeunes contrôles n'avait un TEP AV45 positif, témoignant d'une excellente valeur prédictive négative. Une analyse quantitative a

également été réalisée et a montré une bonne corrélation entre charge amyloïde (en histologie) et fixation quantitative d'AV45 (Figure 9).

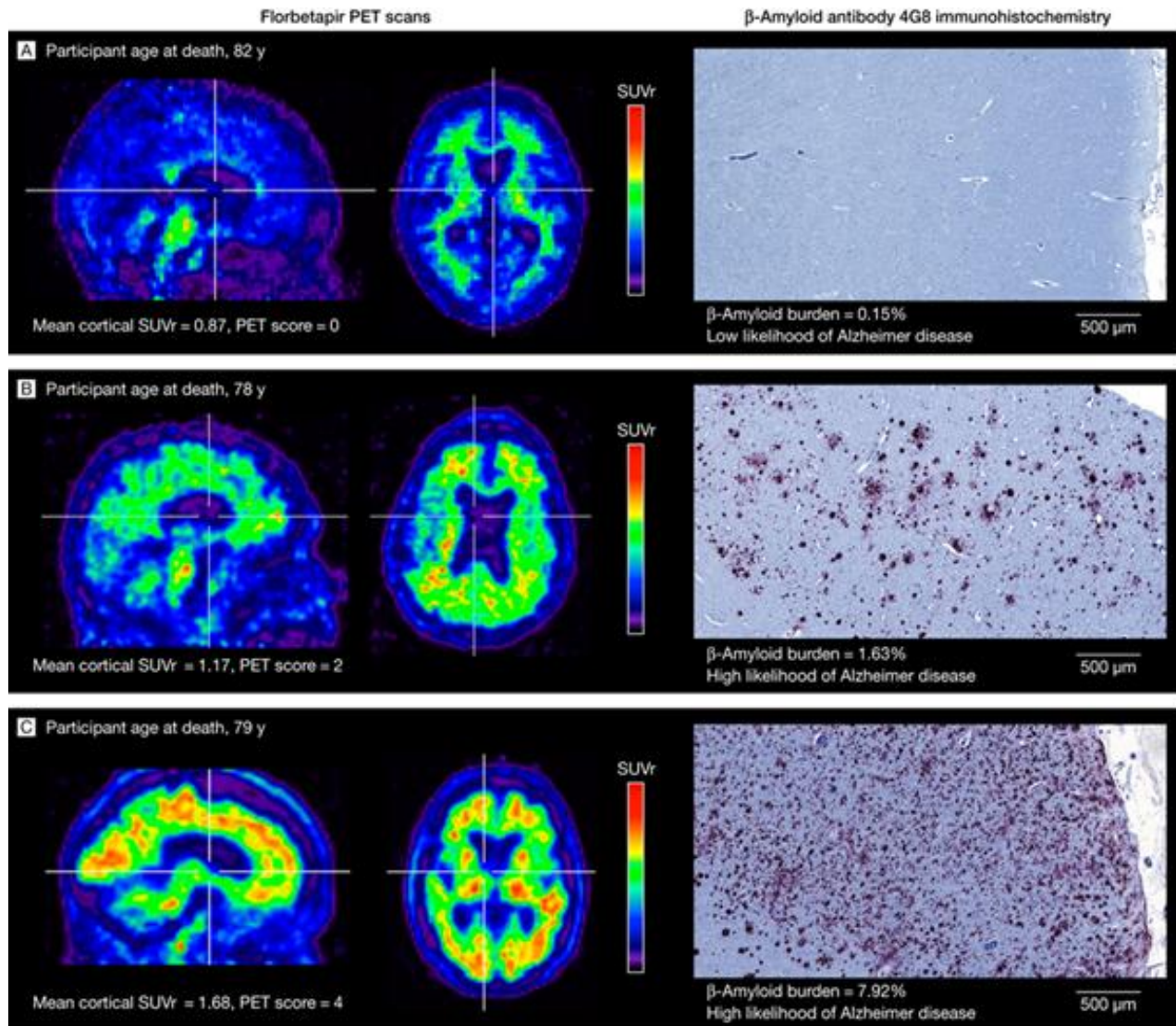


FIGURE 9 : COUPES SAGITTALES ET AXIALES DE TEP SCANNERS DE SUJETS REPRESENTATIFS

La barre verticale représente le SUVR Standardized uptake value ratio (cortical par rapport au cervelet). La couleur maximale (rouge) correspond à un SUVR d'environ 2,2. Immunohistochimie montrant des agrégats d'A β (rouge).

Clark et al, Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA. 2011

2.2.1. Relation entre maladie d'Alzheimer et Angiopathie amyloïde cérébrale

La MA et l'AAC partagent la même lésion primitive qui est le dépôt de substance amyloïde formée par le peptide A β mais également certains facteurs de risque comme l'âge ou l'ApoE4. La démence préexistante à l'ACC peut répondre aux critères de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte. Dans une étude où 117 patients ayant une MA confirmée à l'autopsie, la prévalence d'une AAC moyenne a été de 83% et 30 de ces 117 patients (25,6%) ont présenté une AAC modérée à sévère (Ellis et al., 1996). Une question persiste : quelle est la relation exacte entre ces deux pathologies : continuum ou interaction ? En 2009, Iadecola a proposé l'hypothèse selon laquelle l'amyloïde vasculaire affecterait défavorablement la réactivité des vaisseaux et la fonction des petits vaisseaux, causant des dommages ischémiques. Alternativement, les dommages ischémiques des petites artères et des veines pourraient conduire à une altération de l'élimination de la présence d'amyloïde et donc à sa déposition dans la paroi des vaisseaux (Iadecola et al., 2009).

Il existe un intérêt majeur à mieux comprendre les interactions ou les effets synergiques existants entre ces deux pathologies afin de prévenir et prendre en charge les patients.

2.2.2. Imagerie amyloïde et Angiopathie Amyloïde Cérébrale

- **AAC sporadique**

Quatre études ont étudié la fixation du PIB dans le cadre de l'AAC sporadique. Johnson et al. en 2007 ont ainsi commencé par comparer les profils de fixation de PIB chez 6 patients présentant une AAC (4 histologiquement prouvées) âgés en moyenne de 68.5 ans, 9 patients avec un diagnostic de maladie Alzheimer probable âgés en moyenne de 71.4 ans et 15 sujets sains âgés en moyenne de 72.7 ans (Johnson et al., 2007). Les auteurs ont montré une rétention du PiB significativement plus importante chez les patients avec une AAC (volume de distribution, VD : $1,18 \pm 0,06$) par comparaison aux sujets témoins (VD : $1,04 \pm 0,1$), mais significativement plus

basse par comparaison aux patients MA (VD : $1,41 \pm 0,17$). Cependant, le pattern de fixation a été différent avec une fixation du PiB dans les régions occipitales significativement plus importante chez les patients AAC par comparaison aux patients MA, chez qui ce gradient était plutôt en faveur des régions frontales. Ces résultats ont été reproduits par l'équipe de Ly et al. sur un schéma prospectif et sur une population de 12 sujets avec AAC possible ou probable ayant tous présenté un HIC primaire. Les patients âgés en moyenne de 73.9 ans ont été comparés à un groupe de 22 sujets contrôles (âge moyen 71.8 ans) et de 13 patients avec une MA probable (âge moyen 73.8 ans) (Figure 10) (Ly et al., 2010). Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la fixation PIB globale entre les deux hémisphères chez les patients CAA. Parmi les 12 sujets du groupe AAC, 9 avaient un examen dit PIB positif (sensibilité de 75%). Parmi les 8 sujets présentant des microbleeds lobaires, 7 étaient positifs (sensibilité de 88%). Le volume de distribution médian en PIB a été de 1,69 pour le groupe AAC probable et de 1,32 pour le groupe avec AAC possible. Dierksen et son équipe se sont eux intéressés à la charge amyloïde de microbleeds visibles chez des sujets âgés en moyenne de 64 ans, présentant une AAC probable (9 avec support histologique et 7 uniquement sur IRM) (Dierksen et al., 2010). Ils ont alors montré que la fixation PIB était plus élevée au sein d'un microbleed et qu'il existait un gradient de fixation progressivement décroissant à partir du centre du microbleed. Cette étude a permis de soulever la question d'un éventuel lien de causalité entre microbleed et charge amyloïde. En réponse à cette question, Gurol et al. ont réalisé une IRM de contrôle un an après la réalisation d'un TEP PIB (et d'une IRM initiale) chez 11 sujets présentant une AAC probable (âge moyen 70.9 ans)(Gurol et al., 2012). Ils ont ainsi montré que les zones présentant une fixation initiale élevée en TEP PIB étaient le siège préférentiel de survenue de nouvelle hémorragie (HIC ou microbleed). A notre connaissance, aucune donnée concernant le profil de fixation d'AV45 dans l'AAC sporadique n'est actuellement disponible dans la littérature.

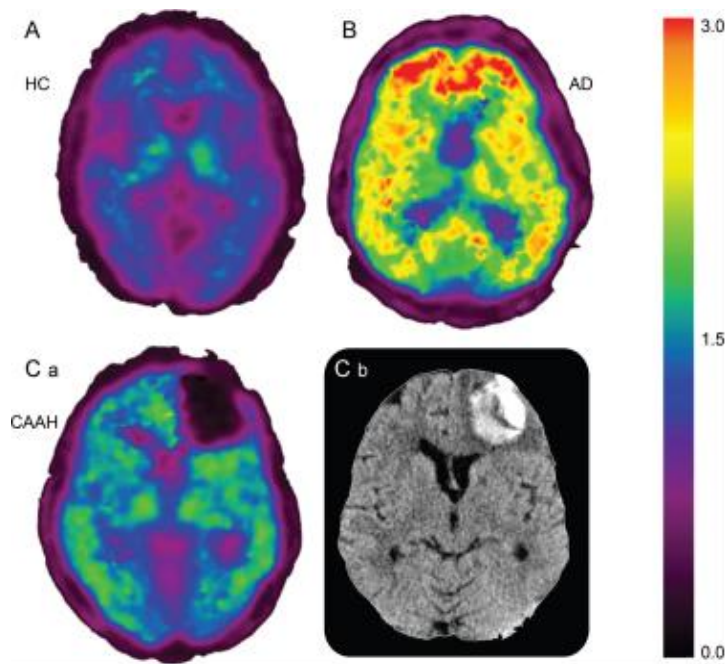


FIGURE 10 : REPRESENTATION AXIALE DU DVR DISTRIBUTION VOLUME RATIO EN TEP PIB

(A ; HC) d'un sujet contrôle; (B ; AD) de sujets avec maladie d'Alzheimer et (Ca ; CAAH) d'un sujet avec HIC associé à une AAC et (Cb) une coupe axiale du scanner cérébral correspondant montrant un HIC frontal gauche.

Ly et al., 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. Neurology. 2010

- **AAC génétiques et cas uniques**

Les données concernant les formes génétiques ou des cas uniques d'AAC sont là aussi rares et fournissent des résultats variés. Remes et al., ont étudié la fixation PIB chez deux patients finlandais porteurs d'une duplication du locus APP responsable d'une forme familiale d'AAC associée à une démence de type Alzheimer et à la survenue d'HIC (Remes et al., 2008). Ces deux sujets présentaient une altération cognitive déjà marquée lors de la réalisation du TEP PIB (scores MMSE de 22 et 17/30 avec altération significative de la mémoire verbale et visuo-spatiale). En comparaison à des sujets contrôles, les deux sujets présentaient une fixation PIB plus importante au niveau du striatum et du cortex cingulaire postérieur, avec des résultats dans les limites de la moyenne pour les autres zones corticales. Ce profil était différent de celui d'un

groupe de sujets présentant une MA sporadique typique chez lesquels le plus grand taux de fixation était observé au niveau des cortex frontaux et pariétaux puis seulement au niveau du striatum, du cortex cingulaire postérieur du cortex temporal latéral. Bacskai et al. dans une étude de cas unique ont rapporté les observations d'un patient qui a présenté à l'âge de 76 ans une symptomatologie associant des difficultés mnésiques, des chutes et troubles posturaux, un syndrome extrapyramidal et des manifestations hallucinatoires faisant ainsi porter le diagnostic clinique de démence à corps de Lewy (Bacskai et al., 2007). Un TEP PIB a été réalisé deux ans après la première évaluation clinique et a mis en évidence la présence d'une fixation élevée dans les régions corticales suivantes : cingulaire postérieur, précuneus, pariétale postérieur, temporale inféro-médian, insula, fronto-orbitaire et fronto-latérale. Au décès du patient, un examen autopsique a été réalisé et a confirmé le diagnostic de démence à corps de Lewy mais a également mis en évidence une MA possible (selon les critères du CERAD) et surtout une AAC sévère. Bacskai et al. ont alors émis l'hypothèse que, chez ce patient, le caractère PIB positif pouvait être imputable à la présence d'une AAC sévère. D'une part le caractère seulement possible de la MA et rendant difficilement compte à leurs yeux de la fixation observée, associé à un taux d'Aβ40 beaucoup plus élevé qu'attendu pour une MA classique et étant plus associé à l'AAC. Ces résultats sont à manier avec précaution : il s'agit d'une part d'une observation de cas unique et chez qui plusieurs lésions neuropathologiques ont été mises en évidence rendant difficile d'établir tout lien de causalité entre celles-ci et la fixation PIB.

Au cours des 2 dernières décennies, les études en TEP ont permis d'appréhender les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux pathologies cérébrovasculaires et d'en améliorer leur diagnostic. Les études utilisant la DTI ont quant à elles montré un remodelage étendu de la substance blanche basée sur l'observation de la fraction d'anisotropie. Les études en IRMf ont apporté la preuve de la réorganisation cérébrale par l'observation de changements de pattern

d'activation dans l'hémisphère lésé ou controlatéral après un AVC. Plus récemment, la mesure spontanée du débit cérébral sanguin avec le resting state a relevé des changements dans la synchronisation inter-hémisphérique du signal neuronal de base. L'ensemble de ces modifications dans l'organisation des réseaux cérébraux fonctionnels est fortement tributaire de l'architecture et de la plasticité neuronale sous-jacente mais également de la réserve cognitive de chaque individu.

IV. PRISES EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE ET MÉDICAMENTEUSE DES TROUBLES COGNITIFS D'ORIGINE VASCULAIRE

1. *REMÉDIATION COGNITIVE*

La remédiation cognitive également appelée également « revalidation cognitive » ou « réhabilitation cognitive » constitue actuellement un domaine encore peu développé. Le faible nombre d'essais randomisés et contrôlés et les limites méthodologiques associées à ces recherches n'ont jusqu'à présent pas aidé à montrer leur efficacité alors que l'impression clinique est favorable. La prise en charge des patients repose principalement sur des techniques de rééducation basées sur les concepts de la neuropsychologie.

On peut classer les différentes études portant sur l'efficacité de la remédiation cognitive en deux groupes : des interventions que l'on peut qualifier d'« aspécifique » ou de « spécifique ». Les interventions aspécifiques appréhendent le fonctionnement cognitif comme un tout indifférencié, elles n'intègrent pas le trouble cognitif dans un ensemble de relations hiérarchiques au sein d'un système, d'une architecture cognitive. Pour le lecteur, il peut être difficile de repérer ces études quand les équipes de rééducation ne sont pas connues, au vue de l'absence quasi systématique de description des contenus de séances. Quelques études ont réussi à montrer une efficacité de la revalidation cognitive quand elle est adaptée au déficit du patient et qu'elle tend vers un but fonctionnel précis comme le souligne Turner-Stokes (Turner-Stokes et al., 2005b). En dehors de la rééducation phasique, motrice ou occupationnelle, peu d'études ont été menées dans la pathologie vasculaire, la plupart étant dévolues au traumatisme crânien.

En 1983, Carter et son équipe ont montré qu'une séance de 30 minutes 3 fois par semaine pendant 3 semaines en phase aiguë (à 4 jours de l'AVC) conduisait à l'amélioration des performances cognitives par comparaison à un groupe de sujets contrôles qui recevait

néanmoins comme le groupe patient une prise en charge conventionnelle (Carter et al., 1983). Dans une étude de cas Vallat et al., les auteurs ont montré l'effet d'une rééducation d'un trouble de la mémoire de travail consécutif à un infarctus cérébral pariétal gauche chez un homme de 53 ans, de bon niveau socio-culturel (Vallat et al., 2005a). Une rééducation spécifique de l'administrateur central et de la boucle phonologique via des stratégies de contrôle systématique de la charge attentionnelle a été décidée au vu du bilan neuropsychologique et des plaintes exprimées par le patient. Les auteurs rappellent que le trouble phasique s'était normalisé à 14 mois de l'AVC (avant le début de la prise en charge). Un effet positif a été observé sur la mémoire de travail mais également sur d'autres fonctions cognitives (résolution de problèmes arithmétiques) et sur la qualité de vie du patient. Il faut noter dans cette étude une méthodologie rigoureuse : évaluations multiples des « lignes de bases » avant l'intervention cognitive afin de mettre en évidence des fluctuations éventuelles puis nouvelle évaluation à la fin du programme de rééducation. Dans une étude de Grenthe-Olsson et al., les auteurs ont proposé un programme de rééducation à la fois physique et cognitif chez 50 patients de 18 à 60 ans dans les suites d'un infarctus cérébral (entre 22 et 423 jours après l'AVC). Le programme a duré de 6 à 8 semaines en fonction des patients. Aucun détail sur le contenu des séances n'est mentionné. Un suivi à deux ans de la fin de la prise en charge a montré un maintien des capacités fonctionnelles, cognitives ainsi qu'une stabilisation de la qualité de vie. Les résultats de cette étude ont été en accord avec d'autres travaux du même groupe (Farrow et al., 2001; Grenthe Olsson and Sunnerhagen, 2007). Westerberg et al., dans une étude randomisée en deux groupes (traitement spécifique vs traitement « passif ») chez des jeunes patients (54 ans en moyenne) après un infarctus cérébral, ont montré un effet positif sur le domaine cognitif entraîné (rééducation de la mémoire de travail grâce à un logiciel spécifique durant 5 semaines consécutives) mais également sur des tâches non rééduquées et sur le questionnaire de plainte cognitive (Cognitive Failure Questionnaire, CFQ). En effet, sur le CFQ, les auteurs ont observé une amélioration significative sur le score total et en particulier sur les items « rêverie au lieu d'écouter », «

difficulté à se concentrer sur le contenu quand il faut lire » et sur l’item « ne pas écouter ce que les gens disent lorsque je suis engagé dans une autre activité » (Westerberg et al., 2007).

L’efficacité de la remédiation cognitive hors langage et motricité dans les AVC n’est pas assez publiée. Cependant, il semble important de souligner le travail de Keith Cicerone qui apporte des preuves scientifiques à l’amélioration du fonctionnement cognitif et de la qualité de vie après remédiation cognitive dans diverses maladies neurologiques ; bien qu’aucun résultat ne soit présenté sur AVC et remédiation des fonctions attentionnelle, exécutive ou mnésique (Cicerone and Giacino, 1992; Cicerone et al., 2000; Cicerone et al., 2005; Cicerone et al., 2011; Cicerone, 2012).

2. INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE

Les grands principes de la prévention vasculaire peuvent être résumés en trois points. Il s’agit dans un premier de prescrire un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant selon l’étiologie de l’AVC afin de réduire le risque thrombotique. En parallèle, les facteurs de risques doivent être contrôlés (l’HTA, tabac, dyslipidémie, diabète) avec des objectifs tensionnels inférieurs à 14.9, de LDL-cholestérol inférieur à 1g/L et d’hémoglobine glyquée inférieure à 6.5%. Par ailleurs, l’hygiène de vie devra être modifiée (arrêter du tabac, activités sportives, nutrition, lutte contre l’obésité).

Depuis plusieurs années, des voies pharmacologiques ont été exploitées pour tenter de prévenir l’évolution des troubles cognitifs et donc l’avancée vers la démence. Des traitements ont visé à augmenter la quantité d’acétylcholine et ainsi améliorer les fonctions intellectuelles des patients MA au début de l’évolution de la maladie. L’hyperstimulation des récepteurs NMDA dans la MA conduisant à des processus d’excitotoxicité, phénomène néfaste pour les neurones, ont

également amené les laboratoires pharmaceutiques à créer des antagonistes non compétitifs de ces récepteurs. Les inhibiteurs de la recapture spécifique à la sérotonine (IRSS) ont été identifiés comme une des classes médicamenteuses utilisées pour potentialiser les circuits neuronaux de la cognition et augmenter la neurogénèse. Enfin, des essais thérapeutiques utilisant des amphétamines ou encore des agonistes dopaminergiques ont également été testés, actuellement principalement chez l'animal et sont pour certains en cours d'évaluation chez l'homme (Gorgoraptis et al., 2012; Mattay et al., 2000; Zeeuws et al., 2010). Aux Etats Unis et en Europe, les anticholinestérasiques et l'antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA ont été approuvés pour le traitement de démence de type Alzheimer mais non pour la démence vasculaire. La coexistence de lésions cérébrovasculaires et d'une MA est fréquente et ne contre-indique pas la prescription d'un traitement anti-Alzheimer. De plus, les similarités physiopathologiques entre la MA et la VaD ont conduit à évaluer ces traitements chez les patients souffrant de VaD et plus récemment chez les patients VCI (Black et al., 2003; Erkinjuntti et al., 2002; Wilkinson et al., 2003). Les évidences entre, d'une part les symptômes cognitifs et les déficits de neurotransmissions cholinergiques dans la pathologie vasculaire, nous ont conduits dans ce travail de thèse à tester l'hypothèse cholinergique chez la population VCI. Dès lors, seule cette classe médicamenteuse fera l'état d'une revue de la littérature.

2.1. Le système cholinergique

L'acétylcholine est synthétisée dans les terminaisons nerveuses cholinergiques à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A, à l'aide de la cholineacetyltransférase. Elle est ensuite libérée dans l'espace synaptique pour se lier aux récepteurs cholinergiques post synaptiques, de types muscarinique et nicotinique, et ainsi permettre la transmission de l'influx nerveux. L'acétylcholine est ensuite dégradée par l'action de l'acétylcholinestérase. A chacun de ces différents niveaux de la transmission cholinergique, il peut se prêter une intervention thérapeutique visant à pallier la déficience en acétylcholine. Le système cholinergique est

impliqué avec des aspects importants du fonctionnement cognitif comme l'attention, l'apprentissage et la mémoire (Deutsch, 1971; Drachman, 1977; Hagan and Morris, 1988).

2.2. AChEIs et Vascular Cognitive Impairment

De nombreux essais thérapeutiques utilisant le donépézil, la galantamine ou encore la rivastigmine ont mis en exergue une amélioration des performances cognitives à l'épreuve ADAS-Cog ou V-ADAS-Cog mais sans effet correspondant sur l'impression clinique globale, les résultats comportementaux et fonctionnels. Néanmoins Erkinjuntti et son équipe en 2002 dans une étude multicentrique en double aveugle, ont montré une amélioration des performances cognitives, du comportement et des activités de vie quotidienne chez des patients VaD et des patients MA avec composante cérébrovasculaire après 6 mois de traitement par galantamine (Erkinjuntti et al., 2002). En 2005, Roman et son équipe ont mis en évidence un effet positif du donépézil après 24 semaines sur l'ADAS-Cog, la CIBIC-Plus et dans les activités de vie quotidienne chez des patients avec démence vasculaire et ce dans une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle (Roman et al., 2005). De la même façon, Ballard et son équipe ont attesté d'un effet positif de la rivastigmine sur la cognition chez des patients VaD après 24 semaines de traitement dans une étude néanmoins non randomisée et contrôlée (Ballard et al., 2008). Plus récemment, Auchus et son équipe ont montré une amélioration du fonctionnement exécutif après 26 semaines de traitement par galantamine chez des patients souffrant de démence vasculaire âgés de 72 ans. L'essai était randomisé, contrôlé en double aveugle et était constitué de deux groupes parallèles (Auchus et al., 2007). Par ailleurs, des auteurs se sont questionnés sur l'efficacité de tels traitements dans le MCI, étant donné le déficit cholinergique connu dans la MA, la VaD et la progression du MCI vers une des deux pathologies voire une pathologie mixte. Il a été ainsi suggéré que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pouvaient ralentir le processus de progression vers la démence. De la même façon, on sait aujourd'hui que

les modifications physiologiques sous-jacentes à la MA ou à la VaD se produisent à un stade prodromal alors qu'aucune manifestation clinique n'est encore visible. Raschetti et al., (Raschetti et al., 2007) n'ont pas trouvé de bénéfice aux anticholinestérasiques sur le ralentissement de l'apparition de la démence chez des sujets MCI alors que Diniz et collaborateur ont montré un risque ratio de progression de 0.75 (95% d'intervalle de confiance, 0.66 -0.87) chez ceux traités avec un AChEIs (Diniz et al., 2009). Sobow et al., en 2007 corrobore les résultats de l'étude de Diniz et al., : les AChEIs ont été associés à une diminution du risque de conversion d'approximativement 24% mais s'accompagnaient d'une augmentation du risque d'évènements indésirables, d'arrêt de traitement et possiblement dans le cas de la galantamine d'un risque de mortalité (Sobów and Kloszewska, 2007). Au vue de l'hétérogénéité des conclusions, la revue Cochrane a rédigé une review sur l'efficacité de ces traitements dans le MCI. Au total, 9 études ont été sélectionnées (4 essais donépézil, 3 essais galantamine, 2 essais rivastigmine) chez des patients inclus sur la base d'un trouble cognitif mnésique ou touchant une autre fonction cognitive. Malgré la rigueur des designs d'études sélectionnées (études randomisée et contrôlée), une large hétérogénéité dans le recrutement des patients a été observée (âge, définition du MCI, sévérité du profil cognitif, conséquences rapportées, différence dans la durée des traitements). Quand les résultats des études ont été considérés ensemble, seule une petite évidence que les AChEIs réduisaient le risque de progression vers la démence a été rapportée. Il n'y a pas eu d'effet à un an et la réduction du risque d'évolution vers la démence a été de 33% à deux ans, mais ce dernier résultat était issu de deux études de la même équipe. Il n'y avait pas d'effet sur la progression de la démence à 3 ans. Il n'y avait pas d'effet significatif sur les scores cognitifs rapporté à l'exception de la CDR (CDR pour Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 1982)) à 1 an. Cette différence a été considérée comme petite et sans réelle signification clinique.

La variabilité des bénéfices retrouvée s'explique par l'hétérogénéité des patients inclus, des designs d'études, peut-être pas toujours adaptés aux sous-groupes évalués. Dans l'ensemble, il semblerait que les traitements par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase puissent avoir un effet positif sur la cognition après un épisode vasculaire. En terme de délai, cet effet semble être

significatif assez rapidement après le début du traitement (12 semaines Auchus et al 2007 ; autres études (Auchus et al., 2007; Roman et al., 2005; Wilkinson et al., 2003) et persister. Ainsi l'effet des anticholinestérasiques sur les fonctions cognitives des patients ayant présenté un AVC est montré de manière modeste mais constante dans la littérature (Figure 11, page 69 (Kavirajan and Schneider, 2007)).

L'altération neuropsychologique résulte de déficits sévères de la neurotransmission et de la dégénérescence de circuits neuronaux dans le cerveau. Par conséquent, Erkinjutti a suggéré une approche plus « raisonnable » qui serait de tester l'efficacité de ces traitements sur les troubles cognitifs plutôt que de cibler une cause de démence.

3. *PRISE EN CHARGE COMBINÉE*

D'autres études ont suggéré qu'une revalidation cognitive combinée à un traitement pharmacologique pourrait potentialiser l'effet de ces approches. Cette approche combinée semblerait efficace chez les patients présentant des déficits moteurs après un infarctus cérébral en associant à la remédiation cognitive une pharmaco-modulation (rééducation motrice et méthylphénidate (Tardy et al., 2006; Walker-Batson et al., 1995); rééducation motrice et fluotéxine (Chollet et al., 2011; Dam et al., 1996) mais aussi plus récemment en post-aphasie (Berthier et al., 2009)). En effet, Berthier et al. ont montré que l'effet combiné d'une thérapie du langage associée à un traitement par mémantine a été plus efficace que d'utiliser chaque traitement séparément. Cette étude randomisée, contrôlée avec deux groupes parallèles s'est réalisée chez 28 patients aphasiques, dont 27 ont terminé l'essai. Durant les 16 premières semaines, il y a eu une escalade médicamenteuse jusqu'à une dose unique de 20mg de mémantine par jour vs placebo. De la 16^{ème} à la 18^{ème} semaine les patients ont bénéficié du médicament associé à une rééducation orthophonique. De la 18^{ème} à la 20^{ème} semaine, la

rééducation du langage a été stoppée, constituant ainsi une phase de « wash-out ». Le groupe traité par mémantine a montré d'importantes améliorations sur le critère de jugement principal (Western Aphasia Battery- Aphasia Quotient) par comparaison au groupe placebo à 16, 18, 20 et 24 semaines. Le score de communication a été meilleur pour le groupe prenant de la mémantine et rééducation par comparaison au groupe placebo et rééducation. Bien que la prise en charge orthophonique ait généré une amélioration dans les deux groupes, les bénéfices ont été plus grands chez les patients ayant bénéficié de la prise en charge combinée.

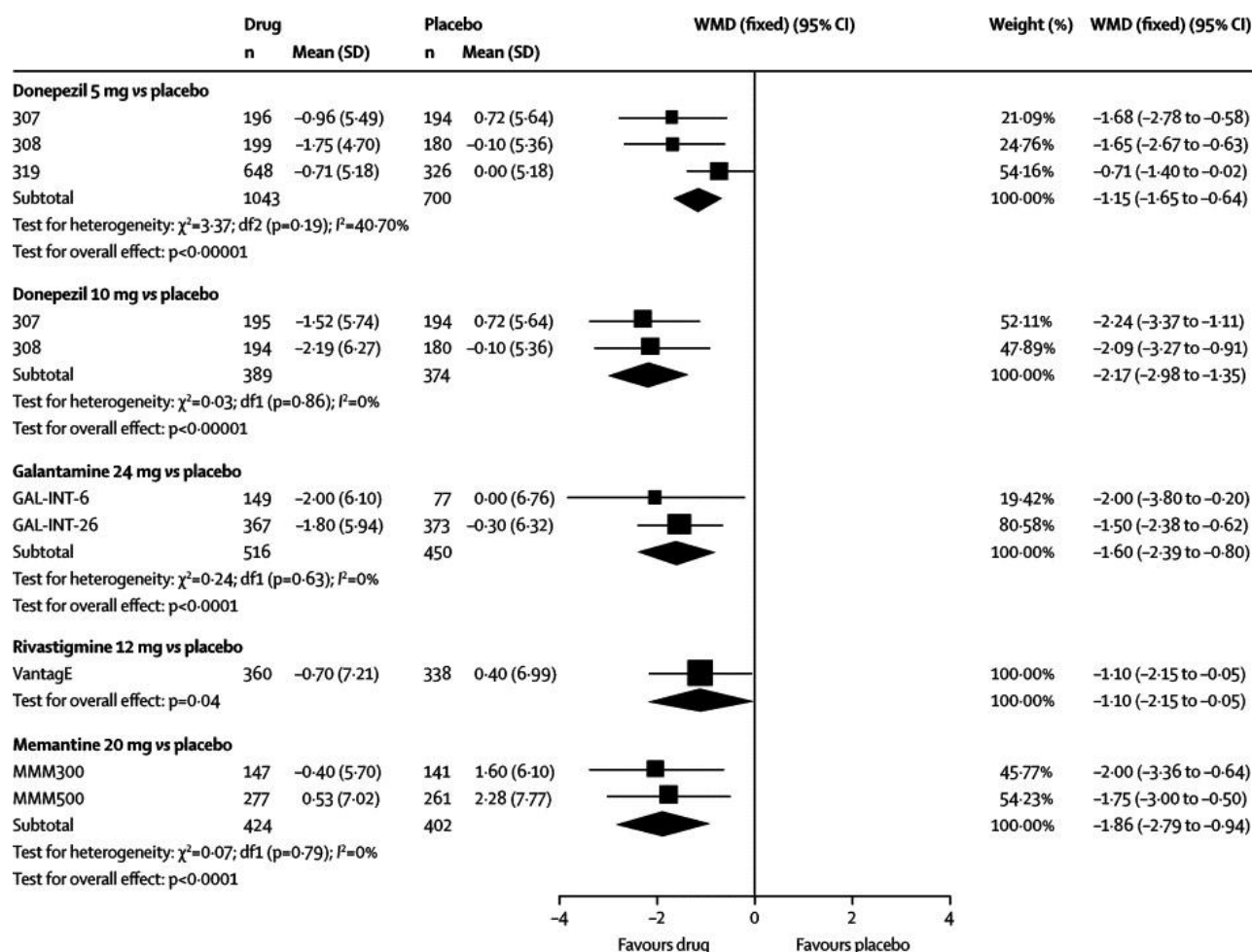


FIGURE 11 : DIFFERENCES COGNITIVES A L'ECHELLE ADAS-COG (EVALUATION DE FIN DE TRAITEMENT VS EVALUATION DE LA BASELINE) CHEZ DES PATIENTS VAD TRAITES PAR ACHEIS OU MEMANTINE A DIFFERENTES DOSES MEDICAMENTEUSES

WMD, Weighted Mean Difference.

Kavirajan and Schneider : Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007

La prochaine partie a pour objectif de présenter les différents travaux effectués dans le cadre de cette thèse.

Dans une première étude, nous dessinerons le profil neuropsychologique de patients victimes d'un premier infarctus cérébral symptomatique, ayant récupéré une autonomie fonctionnelle et motrice très satisfaisante à trois mois de l'épisode aigu.

Dans une seconde étude, nous nous intéresserons à la réorganisation neuronale de patients porteurs d'un trouble cognitif après un premier infarctus cérébral à travers une tâche de mémoire de travail verbale.

Dans une troisième étude, il s'agira de montrer comment certaines approches médicamenteuse et de remédiation cognitive peuvent potentialiser le fonctionnement cognitif des patients porteurs d'un trouble cognitif d'origine vasculaire et ainsi moduler les réseaux fonctionnels de la cognition.

Dans une quatrième étude, nous verrons comment, à l'aide de marqueurs clinique, anatomique et moléculaire, il est possible de mieux caractériser une population de patients victimes d'une hémorragie intracérébrale primaire afin de mieux déterminer l'étiologie de la maladie et ce, dès la phase aigüe de l'accident.

Enfin, nous rapporterons le cas d'un patient asymptomatique porteur d'une duplication du gène de l'APP responsable d'une angiopathie amyloïde cérébrale génétique.

PARTIE EXPERIMENTALE

ETUDE 1 : ALTÉRATION NEUROPSYCHOLOGIQUE APRÈS UN PREMIER INFARCTUS CÉRÉBRAL SYMPTOMATIQUE CHEZ DES PATIENTS AVEC BONNE RÉCUPÉRATION FONCTIONNELLE À 3 MOIS DE L'ÉPISODE AIGU.

Cette première étude menée au sein du service de Neurologie vasculaire du CHU Purpan, Toulouse s'est inscrit dans un travail de master 2 professionnel et de recherche, débuté en novembre 2007.

Le but principal de cette étude, intitulée « COGIC » pour COGnition Infarctus Cérébral, a été de montrer le retentissement cognitif et psycho-comportemental d'un premier infarctus cérébral symptomatique chez des patients consécutifs ayant très bien récupéré sur le plan fonctionnel et moteur.

317 patients consécutifs ont été screennés sur une période de 11 mois. 60 patients ont été évalués sur le plan neuropsychologique et comparés à un groupe de 40 sujets contrôles appariés.

Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2011 dans European Journal of Neurology.

Neuropsychological outcome after a first symptomatic ischaemic stroke with ‘good recovery’

M. Planton^a, S. Peiffer^b, J. F. Albucher^{a,b}, E. J. Barbeau^{c,d}, J. Tardy^{a,b}, J. Pastor^a, A. C. Januel^e, C. Bezy^b, B. Lemesle^b, M. Puel^{a,b}, J. F. Demonet^{a,b}, F. Chollet^{a,b} and J. Pariente^{a,b}

^aInserm, Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, Université de Toulouse, UPS, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex 9; ^bService de Neurologie, Pôle Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex 9; ^cCentre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, UPS, Toulouse; ^dCNRS, CerCo, Toulouse; and ^eService de Neuroradiologie, Pôle Imagerie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex 9, France

Keywords:

mild cognitive impairment, neuropsychology, stroke

Received 8 March 2011

Accepted 26 April 2011

Background: Neuropsychological impairment after stroke when no motor, sensory or language deficits are left remains understudied. The primary aim of this study was to assess neuropsychological outcome in a specific population of patients after a first symptomatic stroke without previous cognitive decline and with a good motor, linguistic, and functional recovery (i.e. ‘good outcome’). The secondary aims were to identify the profile of this potential impairment and relations between brain lesions and neuropsychological outcome.

Methods: Sixty consecutive patients were evaluated by a comprehensive neuropsychological assessment focusing specifically on executive and attentional functions but also on memory 109 days, on average, after the infarct. Patients were compared with 40 healthy controls matched for age and education.

Results: Patients showed lower performance in every cognitive domain compared with controls. Along with an important executive deficit, patients were also impaired on attention and memory. Patients were not more depressed than controls, although they were more apathetic. We also found a significant positive correlation between cognitive impairment and pre-existing white matter brain lesions assessed by MRI.

Conclusions: We report the first study examining the impact of a first stroke on cognition but also on psychiatric disorders in patients with good functional outcome. We found that patients considered as asymptomatic were, in fact, exhibiting a multidomain cognitive deficit that could impact return to life as before stroke.

Introduction

It has been shown that, after stroke, on average, 30% of patients are cognitively impaired at 3 months, mainly on executive functions [1]. Relatives may also report personality changes or psychiatric disturbances such as depression [2]. The concept of ‘post-stroke cognitive impairment’ has emerged [3] but it is unclear whether it is an impairment of its own or a consequence of sensorimotor deficits, linguistic deficits, neglect or global functioning. These confounding factors have seldom been satisfactorily controlled.

The neuropsychological outcome of patients with ‘good recovery’, that is with no sensory-motor, language or neglect deficit is, in fact, poorly understood. These patients, who are considered as healed at 3 months, are supposed to resume their family, social, and professional life as before stroke. However, few studies have assessed their true cognitive status.

We decided to tackle this issue by conducting a prospective study evaluating the putative cognitive and psychiatric consequences of a first symptomatic stroke in the specific population of patients with ‘good recovery’ and without previous cognitive decline. The secondary aims were to identify the profile of this potential impairment and relations between brain lesions and neuropsychological outcome.

Correspondence: J. Pariente, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France (tel.: +33 5 61 77 76 86; fax: +33 5 61 77 94 43; e-mail: jeremie.pariete@inserm.fr).

Methods

Patients

We aimed at recruiting patients with good motor, linguistic, and functional recovery after a stroke. This recruitment was performed in two phases as follows: the first in our stroke unit during the acute phase and the second in the outpatient clinic between the third and fourth months.

Acute phase

We prospectively screened all consecutive patients between the ages of 18 and 80 years admitted to our stroke unit (Neurology Department, Purpan University Hospital, Toulouse, France) for a first symptomatic cerebral infarct between November 2007 and January 2009. Diagnosis of ischaemic stroke was based on the presence of both acute focal neurological deficit and brain ischaemic lesion on MRI diffusion-weighted imaging (DWI) performed within the first 2 days after the onset of symptoms. Patients with drug addiction, alcoholism, or general, neurologic, or severe psychiatric disease were excluded from the study at this point. Pre-stroke cognitive status was assessed using the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). It is in our clinical experience to administer this questionnaire for each patient admitted in our unit. This is a brief questionnaire in 26 questions, which uses information provided by a close relative to assess cognitive functioning changes over the previous 10 years [4]. An IQCODE score above 3.6 points reflected a pre-existing cognitive decline and was an exclusion criterion [5].

National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) at admission, cardiovascular risk factors, and drug intakes before stroke were also recorded.

Diffusion-weighted imaging and T2-weighted images (T2WI) images were performed for each patient amongst other clinical sequences not reported here. We focused our analysis on DWI showing recent ischaemic lesions and T2WI showing pre-existing brain lesions. The DWI was rated by a senior neuroradiologist blind for cognitive outcome based on the ASPECTS study [6]. We adapted this scale for MRI by adding four points for infratentorial infarct (midbrain, pons, bulb, cerebellum) for a total of 16 points. We also recorded stroke localization (cortical, subcortical, infratentorial, right, and left). T2WI white matter changes were rated using the Fazekas and Schmidt (F&S) rating scale [7]. This scale accounts separately for periventricular changes and deep white matter changes, scoring from 0 (no lesion) to 9 (extensive lesions).

Outpatient clinic phase

Patients who met the inclusion criteria during the acute phase were assessed 109 days (± 20 days) after the stroke. Level of education was evaluated using the GRECO questionnaire, a 4-point scale [8]. Amongst these patients, only the ones fulfilling the following inclusion and exclusion criteria were recruited. Inclusion criteria were as follows: fulfilling the acute phase criteria; very good sensori-motor; and functional recovery (NIHSS ≤ 3 [9] and modified Ranking scale (mRs) ≤ 2 [10]). Exclusion criteria were as follows: unable to speak, read, and write in French; the neuropsychological symptoms that can compromise a comprehensive neuropsychological examination such as aphasia assessed by subtests of the MT86 [11] (oral narrative speech, written understanding, object handling on verbal command, dictation, repetition, patients being excluded if any one of these tasks was failed); visual perception impairment assessed by a French standard confrontation naming test (D080 [11], performance less than -1.50 SD); apraxia and neglect clinically assessed during the neurological examination; and any new cardiovascular event or general anesthesia since the acute phase.

Of the 308 patients screened in the acute phase, 109 were pre-recruited. Ninety-eight patients were assessed in the outpatient clinic after stroke. Sixty of them were recruited for the study (Fig. 1). According to DWI performed in the acute phase, 31 patients had a left, 24 had a right, and five had a bilateral infarct. Twenty-seven lesions were cortical, 20 subcortical, and 13 infratentorial. Mean ASPECT score was 2.19 (SD 1.44). The cumulated ASPECT score was 129 for the 60 patients including five points for the anterior cerebral arteries territories and 12 points for the posterior ones leaving 94 points for the medial cerebral arteries territories and 18 points for infratentorial infarcts. Mean F&S score was 3.22 (SD 2.39).

Controls

A group of control subjects was recruited. Controls were spouses or relatives of the patients, or volunteers. Each control was clinically assessed by a general and neurological examination. History of stroke or abnormal clinical examination was a cause of non-inclusion in the study. Inclusion and exclusion criteria of patients group were applied to the control group. Controls were matched with the patients regarding age and level of education but not on cardiovascular risk factors. Control subjects did not undergo MRI. Forty healthy volunteers fulfilling inclusion and exclusion criteria were recruited.

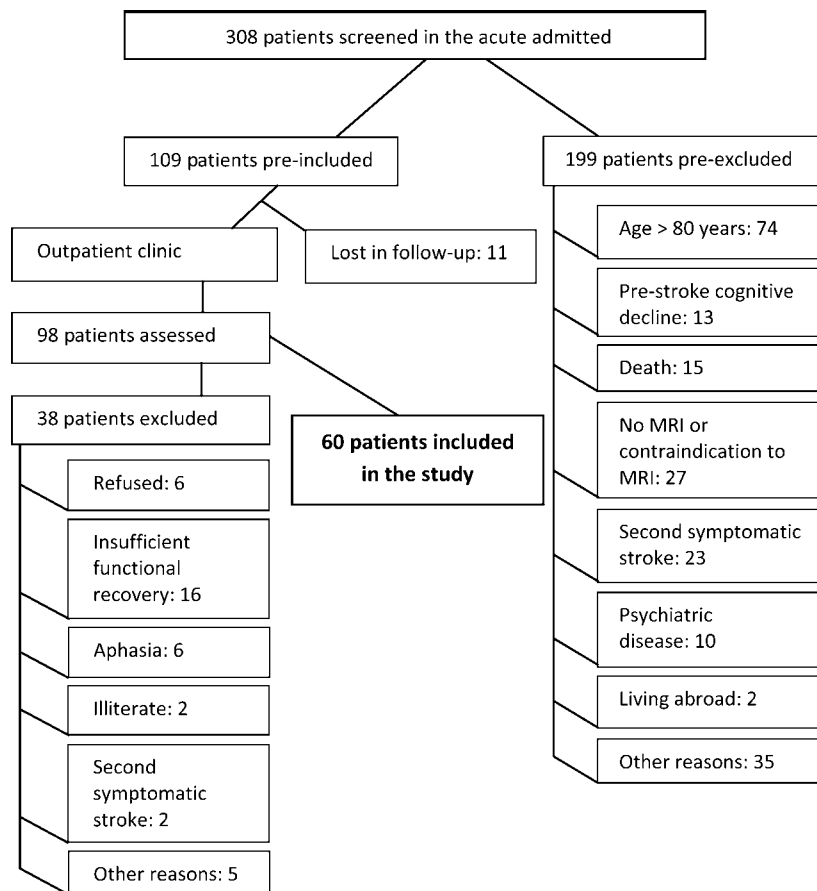


Figure 1 Flow chart of patients' recruitment.

Neuropsychological assessment

Patients and controls underwent a comprehensive neuropsychological assessment encompassing 16 cognitive tests resulting in 30 raw scores. These scores were pooled in 13 cognitive functions (mental speed processing, motor speed processing, verbal working memory, visual working memory, inhibition, initiation, flexibility, categorization, continuous attention, errors of continuous attention, free recall, cued recall, recognition). Psychiatric disorders were assessed using three scales as follows: Spielberger's anxiety scale [12], Starkstein's apathy scale [13], and Beck's depression scale [14]. Global functioning was evaluated using cognitive complaint [15], quality of life [16], and anosognosia [17] scales (Table 1). This evaluation lasted approximately 2 h and was performed by a trained neuropsychologist during the outpatient clinic. Caregivers were asked to evaluate the patients' everyday abilities and behavioral disturbances using the Neuropsychiatric Inventory (NPI [18]) and Patient Competency Rating Scale (PCRS caregiver's form [17]). The NPI is a questionnaire administered to the patient's

caregiver and assessed behavioral disturbances in 12 domains. The PCRS is a 30-item self-report instrument which asks the subject to use a 5-point Likert scale to rate his or her degree of difficulty in a variety of tasks and functions in everyday life.

A clinical examination was performed during the outpatient clinic by a senior neurologist. NIHSS and mRs were used to assess neurological impairment and functional abilities. New cardiovascular events, modifications in medication, and drug intakes, specifically psychoactive drugs, were recorded in both groups. Details on neuropsychological tests can be found in Lezak [11].

Vascular cognitive impairment no dementia

There is no consensus on vascular cognitive impairment no dementia (VCI-ND) criterion. Therefore, after clinical and neuropsychological evaluations, patients were considered as VCI-ND or as cognitively intact after a specific meeting attended by neurologists and neuropsychologists. VCI-ND was defined as impairment in at least one cognitive domain with a score below 2 standard deviation according to the control group in at least

Table 1 Neuropsychological assessment: functions and tests

Functions	Tests used
Executive functions	
Mental speed processing	Trail Making Test A, time [17]; Stroop labeling, time [17]; Stroop reading, time [17]; Digit symbol [11]
Motor speed processing	TEA battery (Divided attention), reaction time [33]; TEA battery (Flexibility), reaction time [33]; TEA battery (Go-no-go), reaction time [33]
Verbal working memory	WAIS-R digit span, forward [11]; WAIS-R digit span, backward [11]
Visual working memory	WMS-R spatial span, forward [11]; WMS-R spatial span, backward [11]
Inhibition	Stroop interference, uncorrected errors [17]; Stroop test, subtraction score (I errors–L errors) [17]
Initiation	Verbal fluency, fruit category [11]; Verbal fluency, letter (R) [11]
Flexibility	Trail Making Test, subtraction score (B errors–A errors) [17]; TEA battery (Flexibility), errors [33]
Categorization	MCST, number of cards [17]
Attention	
Continuous attention	TEA battery (Divided attention), correct responses [33]; TEA battery (Flexibility), correct responses [33]; TEA battery (Go-no-go), correct responses [33]
Errors, continuous attention	TEA battery (Divided attention), errors [33]; TEA battery (Flexibility), errors [33]; TEA battery (Go-no-go), errors [33]
Memory	
Free recall	RL/RI-16, sum of three free recall [11]; RL/RI-16, delayed free recall [11]; Rey memory, score [11]
Cued recall	RL/RI-16, sum of three total recall [11]; RL/RI-16, delayed total recall [11]
Recognition	RL/RI-16, recognition score [11]; DMS48, set 1 score [11]
Psychiatric assessment	Anxiety scale [12]; Apathy scale [13]; Depression scale [14]; NPI [18]
Global functioning	PCRS, Anosognosia score [17]; CCQ, score [15]; QoL, score [16]

TEA, Test of Attentional Evaluation; WMS, Wechsler Memory Scale; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence-Revised; MCST, Modified Card Sorting Test; RL/RI-16, Free recall/Cued Recall-16, a French equivalent of the Free and Cued Selective Recall test; NPI, Neuropsychiatric Inventory; PCRS, Patient Competency Rating Scale; CCQ, Cognitive Complaint Questionnaire; QoL, Quality of life.

two cognitive functions exploring this domain. VCI-ND was diagnosed in the absence of dementia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria, fourth edition.

Statistical analyses

We first performed an intergroup comparison on demographic and clinical data using either a bilateral Student's *t*-test for independent samples or a chi-square test when appropriate.

To reduce the number of cognitive variables (30 raw scores), we pooled these scores in 13 cognitive functions (Table 1). A principal component analysis (PCA) was performed on the raw scores of each function. Using this method, we obtained a principal component representative of each of these 13 functions, allowing a legible representation of our results. MANOVA then *post hoc* analyses were carried out using Tukey's HSD (honestly significant difference) tests for samples with different sizes on every cognitive component. Correction for multiple comparisons is embedded in the Tukey's HSD analysis. These results were all confirmed using a MANOVA then Tukey's HSD tests on the 30 raw scores (Table S1). MANOVAS then Tukey's HSD tests were also used to compare the two groups on psychiatric disorders and global functioning on the basis of the raw scores. Size effects were estimated using Cohen's *d* on each

component of the PCA analysis. Following conventional criteria, an effect size of 0.20–0.30 was considered 'small', around 0.50 'medium', and above 0.80 'large'.

In the patients' group, we used Spearman correlations between the ASPECTS and F&S scores and neuropsychological data. Furthermore, three subgroups of patients were identified according to stroke location during the acute phase using the ASPECT score (cortical, subcortical, infratentorial), and their cognitive performance was compared using a single-factor ANOVA. STATISTICA® software 8th version (StatSoft, Tulsa, OK, USA) was used for all statistical analyses. A *P* level < 0.05 was considered as statistically significant.

Ethics

Information about the study was given to each patient and control subject, and a consent form was signed at inclusion during the outpatient clinic. The study was approved by the local ethics committee (N° 31-1209).

Results

Characteristics of patients and controls

The two groups were matched for age and education (Table 2). There were more men in the patients' group

Table 2 Patients' and controls' demographic characteristics and cardiovascular risk factors

	<i>n</i> = 60 Patients' means (SD)	<i>n</i> = 40 Controls' means (SD)	<i>P</i> value
Sociodemographic factors			
Age in years, mean (SD) ^a	59.7 (14)	57.2 (11.6)	NS
Gender, % male ^b	65	35	<0.01
Level of education, mean (SD) ^a	2.8 (1.0)	2.9 (1.1)	NS
Psychoactive drugs intake, <i>n</i> person ^b	4	7	NS
NIHSS on admission, mean (SD)	2.6 (3.3)	–	–
NIHSS in the OPC visit, mean (SD)	0.6 (1.3)	–	–
mRs score in the OPC visit, mean (SD)	0.7 (0.8)	–	–
Cardiovascular risk factors (<i>n</i>)			
Hypertension ^b	62% (37)	17% (7)	<0.01
Diabetes ^b	13% (8)	7% (3)	NS
Overweight ^b	20% (12)	17% (7)	NS
Nicotine addiction ^b	40% (24)	12.5% (5)	<0.01
Hypercholesterolemia ^b	52% (31)	32% (13)	NS

NS, not significant; Level of Education was assessed using the GRECO questionnaire; NIHSS, National Institute of Health Stroke Score; mRs, modified Ranking scale; OPC, outpatient clinic. ^a*t*-test analysis; ^bChi-square analysis.

(*n* = 39 vs. *n* = 21, *P* < 0.01). Intake of psychoactive drugs was the same in the two groups. History of hypertension and nicotine addiction was more frequent in patients than in controls.

Neuropsychological assessment of patients and controls

MANOVA between the two groups on the PCA factorial coordinates showed significant statistical difference on the 13 functions assessed ($F_{13} = 3.28$, *P* < 0.01) (Table 3). This was confirmed on each of the 13 functions by Tukey's HSD tests. These analyses were confirmed by a MANOVA on the raw scores ($F_{30} = 1.67$, *P* < 0.05) (Table S1 for details), which yielded similar results. Additional analyses using Cohen's *d* indicated a 'large' size of effect for seven of the 13 cognitive functions [categorization (*d* = 1.20), mental speed processing (*d* = 1.10), initiation (*d* = 1.06), free recall (*d* = 1.03), verbal working memory (*d* = 0.96), continuous attention (*d* = 0.93), visual working memory (*d* = 0.92)]. A 'medium' size of effect was found for all other cognitive functions [motor speed processing (*d* = 0.75); continuous attention, errors (*d* = 0.74); flexibility (*d* = 0.70); inhibition (*d* = 0.64); recognition (*d* = 0.63); cued recall (*d* = 0.57)]. Concerning psychiatric disorders, MANOVA showed significant difference on apathy ($F_5 = 4.18$, *P* < 0.01) and cognitive complaint ($F_3 = 8.21$, *P* < 0.01). No difference was found on depression, anxiety, anosognosia, and quality of life between the two groups (Table 4).

Risk factor, stroke localization, and neuropsychological assessment

We assessed the effect of the presence of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, nicotine addiction,

Table 3 Comparisons (HSD Tukey test) between the two groups of cognitive function factorial coordinates^a [Principal component analysis (PCA)]

	Patients' mean factorial coordinates (SD)	Controls' mean factorial coordinates (SD)	HSD Tukey <i>P</i> value
Executive functions (neuropsychological variables used in the PCA analysis)			
Mental speed processing [4]	−0.39 (1.02)	0.58 (0.62)	< 0.01
Motor speed processing [3]	−0.28 (1.09)	0.42 (0.65)	< 0.01
Verbal working memory [2]	−0.34 (0.85)	0.52 (0.99)	< 0.01
Visual working memory [2]	−0.33 (1.01)	0.50 (0.75)	< 0.01
Inhibition [3]	−0.24 (1.21)	0.37 (0.30)	< 0.02
Initiation [2]	−0.37 (1.01)	0.56 (0.68)	< 0.01
Flexibility [2]	0.27 (1.16)	−0.39 (0.52)	< 0.01
Categorization [1]	0.41 (1.05)	−0.62 (0.46)	< 0.01
Attention (neuropsychological variables used in the PCA analysis)			
Continuous [3]	−0.34 (1.13)	0.51 (0.41)	< 0.01
Errors [3]	0.28 (1.13)	−0.42 (0.55)	< 0.01
Memory (neuropsychological variables used in PCA analysis)			
Free recall [3]	−0.37 (1.02)	0.55 (0.67)	< 0.01
Cued recall [2]	−0.22 (1.18)	0.33 (0.50)	< 0.03
Recognition [2]	−0.24 (1.19)	0.36 (0.43)	< 0.01

Eigen value was always higher than one. ^aPCA coordinates are the values of the principal components, which are linear transformations of the original set of variables that explain at best the data variance.

Table 4 Psychiatric assessment and global functioning

	Patients' means (SD)	Controls' means (SD)	HSD Tukey <i>P</i> value
Psychiatric assessment			
NPI, severity total	2.65 (4.26)	1.92 (2.87)	NS
NPI, distress total	2.37 (5.34)	2.16 (3.85)	NS
Depression scale	4.02 (3.73)	3.28 (2.87)	NS
Anxiety scale	40.10 (9.14)	39.98 (9.73)	NS
Apathy scale	12.42 (5.06)	8.53 (3.55)	<0.01
Global functioning			
CCQ	2.78 (1.85)	1.28 (1.20)	<0.01
PCRS	7.14 (33.93)	1.32 (11.43)	NS
QoL	36.25 (7.08)	38.3 (5.52)	NS

NS, not significant; NPI, Neuropsychiatric Inventory; CCQ, Cognitive Complaint Questionnaire; PCRS, Patient Competency Rating Scale; QoL, Quality of Life.

dyslipidemia, and obesity) on cognitive status. No significant effect was found between the subgroups of patients with and without these risk factors. There were also no significant differences between cortical, sub-cortical, and infratentorial subgroups or right or left infarct.

Correlations between MRI scores and cognitive performance

Although no significant difference was found between the localization of stroke and cognitive scores, we found a strong correlation between cognitive performances and F&S score. This score was significantly correlated with executive, attentional, and memory functions, whereas no cognitive function correlated with ASPECT scores (Table S2).

Vascular cognitive impairment no dementia

Forty percent of the patients ($n = 24$) were diagnosed as having a VCI-ND. None of the patient fulfilled criteria of dementia. Amongst VCI-ND patients, only 66.6% ($n = 16$) had a significant cognitive complaint (CCQ ≥ 3) and, amongst the non-VCI-ND patients ($n = 36$), 33.3% ($n = 12$) had a complaint.

Discussion

We report the first study examining the cognitive and psychiatric outcome of 60 consecutive patients with 'good recovery' 109 days after a first symptomatic stroke. Patients were relatively young and had no previous cognitive decline. We checked that these patients showed good sensori-motor, linguistic, and functional recovery. The decision was made to exclude patients with severe aphasia, apraxia, agnosia and neglect from

the study. These deficits, when they are remaining 3 months after the stroke, do not allow for a comprehensive neuropsychological evaluation. We found in the group of patients tested lower performance than in a control group on each of 13 cognitive functions assessed. Patients were also more apathetic than controls, but not more depressed. Moreover, we found a significant correlation between neuropsychological performance and pre-existing white matter lesions. This study demonstrates significant impairment in patients with 'good recovery' and shows that this clinical concept may be misleading.

In this study, patients showed 'good recovery' from a clinical point of view but were impaired on cognition and had psychiatric disorders. More specifically, patients compared with controls were impaired on each of the 13 functions belonging to the three cognitive domains tested (executive functions, attention, and memory). The size effect of this difference was considered as 'large' in 7/13 functions and 'medium' in the remaining six. This resulted in a multidomain cognitive impairment that was more severe than expected on the basis of clinical examination. Van Zandvoort *et al.* found similar results in a group of 16 patients for 6–27 months after a first lacunar stroke. In this study, motor outcome was not reported [19]. Controversial results are found in another study [20]. Whereas post-stroke executive function and attention deficits have been well documented in the previous studies, memory impairment after stroke is less well understood [21,22]. In our study, free recall was impaired. More unexpectedly, we found significant differences on cued recall and recognition tests, resulting of a mesial temporal pattern and thus suggesting a genuine memory deficit [23]. A recent study hypothesized that this specific memory impairment could be related to hippocampal diaschisis [24]. Thus, although the overall pattern of impairment found in our group appears to be largely dependent on frontal or sub-cortico-frontal systems, it could be that other impairment of other brain systems contributes to the syndrome.

The cognitive impairment shown cannot be related to depression as we found that patients were not more depressed than controls. This finding is not in line with what is commonly reported (30% of depression in post-stroke populations) [25]. However, these studies were carried out in the context of poor motor and functional outcome. On the other hand, we found that patients were more apathetic. In a recent study, Mayo *et al.* [26] have shown in a post-stroke population that even a minor level of apathy has an important and statistically significant impact on stroke outcome. In this study, patients' complaint remained minimal (2.78 on a

10-point scale vs. 1.28 for the control group, despite this difference being significant).

Forty percent of the patients ($n = 24$) were diagnosed as having a vascular cognitive impairment – no dementia (VCI-ND). The complaint seems not to appear a sufficient indicator of cognitive impairment as only two-third of the VCI-ND is complaining about their cognition. It is then possible to argue that one-third of these patients should not be considered as having a VCI-ND but a subclinical neuropsychological impairment. A dedicated and systematic assessment has to be discussed during the post-stroke period to evaluate neuropsychological sequelae.

We found significant correlations between cognitive scores and pre-existing white matter lesions. This finding is well described in a population with risk factors [27] or with VCI-ND [28]. No correlation was found between cognition and acute ischaemic lesion location (ASPECT score). It is possible that VCI-ND is related to pre-existing white matter lesions that may have weakened a subcortical network compensated before stroke. This hypothesis could be combined with the concept of cognitive reserve [29]. It is, in any case, a hypothesis that could account for the pattern of impairment found in patients.

We performed this prospective study checking for major confounding factors such as the existence of previous stroke, previous cognitive decline, old age and stroke-related aphasia, apraxia, or neglect. Despite neuropsychological outcome after stroke having been widely studied, these factors have rarely been considered [21,30]. Patients and controls were not matched for cardiovascular risk factors, and no MRI scans were performed in the control group, which are limitations of our study. In particular, it is possible to argue that our results may have been influenced by cardiovascular risk factors being different in both groups, thus amplifying the cognitive deficit [31]. However, Popovic *et al.* [32] did consider this risk factor in their study and found cognitive impairment in the stroke group comparable to that reported here. Another unexpected result is the lack of significant difference between the two groups on quality of life. It is possible that our quality of life questionnaire was not appropriate to the post-stroke population (dedicated to Alzheimer's disease patients). Moreover, most of the patients recruited in our study were retired and may have had lower cognitive demand than still working patients.

Our study provides evidence that, despite a good recovery, post-stroke patients exhibit neuropsychological impairment. The patient's complaint was not a good reflect of this cognitive impairment. A systematic cognitive assessment has to be discussed in post-stroke patients, and everyday life repercussions need to be

better recognized. This study may change our clinical practice in post-stroke outpatient clinic. On the other hand, further studies are needed to better characterize the executive and memory deficits reported here and investigate their precise mechanisms so that new pharmacological and cognitive intervention can be designed.

Acknowledgement

We acknowledge Janssen Cilag pharmaceutical laboratory for its financial support for part of this study.

Disclosure of conflict of interest

This study has received sponsorship from the pharmaceutical laboratory Janssen-Cilag. This financial support (15 000€) was assigned to finance part of Mélanie Planton's PhD.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Tukey's HSD tests on the 30 raw scores.

Table S2. Significant correlations between F&S and ASPECT scores and neuropsychological performances.

Please note: Wiley-Blackwell is not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

References

1. del Ser T, Barba R, Morin MM, *et al.* Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke* 2005; **36**: 2670–2675.
2. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 2003; **34**: 138–143.
3. Oksala NK, Jokinen H, Melkas S, *et al.* Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1230–1235.
4. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989; **19**: 1015–1022.
5. Pasquini M, Leys D, Rousseaux M, Pasquier F, Henon H. Influence of cognitive impairment on the institutionalisation rate 3 years after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 56–59.
6. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; **355**: 1670–1674.

7. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, *et al.* Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992; **49**: 825–827.
8. Poirteaud J, Hugonot-Diener L. *La consultation de gériatrie*. Paris: Masson, 2001.
9. Brott T, Adams HP, Olinger CP, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**: 864–870.
10. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**: 604–607.
11. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. USA: Oxford University Press, USA, 2004.
12. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y): Self-Evaluation Questionnaire*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
13. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993; **24**: 1625–1630.
14. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the BECK Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
15. Anterion CT, Ribas C, Honore-Masson S, Berne G, Ruel JH, Laurent B. Le questionnaire de plainte cognitive(QPC): Un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer? *L'Année gérologique (Ed française)* 2003; **17**: 56–65.
16. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *J Ment Health Aging* 1999; **5**: 21–32.
17. Godefroy O. GREFEX. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*. Marseille: Solal ed., 2008.
18. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; **44**: 2308–2314.
19. Van Zandvoort MJ, Kappelle LJ, Algra A, De Haan EH. Decreased capacity for mental effort after single supratentorial lacunar infarct may affect performance in everyday life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 697–702.
20. Anderson JF, Saling MM, Srikanth VK, Thrift AG, Donnan GA. Individuals with first-ever clinical presentation of a lacunar infarction syndrome: is there an increased likelihood of developing mild cognitive impairment in the first 12 months after stroke? *J Neuropsychol* 2008; **2**(Pt 2): 373–385.
21. Stephens S, Kenny RA, Rowan E, *et al.* Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; **19**: 1053–1057.
22. Zhou A, Jia J. A screen for cognitive assessments for patients with vascular cognitive impairment no dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; **24**: 1352–1357.
23. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987; **3**: 13–36.
24. Snaphaan L, Rijpkema M, van Uden I, Fernandez G, de Leeuw FE. Reduced medial temporal lobe functionality in stroke patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2009; **132**(Pt 7): 1882–1888.
25. Teasdale TW, Engberg AW. Suicide after a stroke: a population study. *J Epidemiol Community Health* 2001; **55**: 863–866.
26. Mayo NE, Fellows LK, Scott SC, Cameron J, Wood-Dauphinee S. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke* 2009; **40**: 3299–3307.
27. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008; **39**: 2712–2719.
28. Zhou DH, Wang JY, Li J, Deng J, Gao C, Chen M. Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. *J Neurol* 2004; **251**: 421–427.
29. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; **47**: 2015–2028.
30. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, *et al.* The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; **62**: 912–919.
31. Bombois S, Debette S, Bruandet A, *et al.* Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke* 2008; **39**: 2046.
32. Popovic IM, Seric V, Demarin V. Mild cognitive impairment in symptomatic and asymptomatic cerebrovascular disease. *J Neurol Sci* 2007; **257**: 185–193.
33. Zimmermann P, Fimm B. *Tests d'évaluation de l'attention (TEA)*. Würselen: Psytest, 1994.

LIMITES ET PERSPECTIVES

L'atteinte cognitive n'a pas été uniquement ciblée sur les fonctions exécutives mais a pu être considérée comme multidomaine. Sur le plan psycho-comportemental, ce groupe de patients a développé un syndrome apathique sans être plus déprimé que les sujets témoins. Sur le plan neuro-anatomique, il a été retrouvé une corrélation entre l'altération cognitive décrite et les lésions préexistantes à l'AVC, néanmoins aucune corrélation entre la lésion aiguë qualifiante et les performances cognitives n'a été retrouvée. Dans cette population de patients ayant retrouvé à 3 mois une autonomie fonctionnelle très satisfaisante, 40% des patients ont été considérés comme VCIND. A un an, la prévalence de VCIND a diminué à 25% (données non exposées).

Une des principales limites de cette étude est l'absence entre les deux groupes d'appariement sur le plan des facteurs de risque cardiovasculaire et l'absence d'imagerie cérébrale chez le groupe contrôle. Le pourcentage de trouble cognitif d'origine vasculaire a pu être majoré. Néanmoins le profil cognitif et comportemental de ces patients étant dessiné, nous voulions confirmer ce résultat et il nous semblait également intéressant de comprendre comment les mécanismes de plasticité neuronale se mettaient en jeu chez ces patients VCIND.

ETUDE 2 : REORGANISATION NEURONALE APRES UN PREMIER INFARCTUS CÉRÉBRAL

SYMPTOMATIQUE : ÉTUDE EN IRMF

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

Les données de la littérature suggèrent que le déclin cognitif vasculaire est fonction d'un ensemble de facteurs. Il serait la conséquence d'une série d'étapes comprenant en premier lieu les facteurs de risque cardio-vasculaire, de nature variée qui coexisteraient fréquemment et auraient un effet cumulatif. Ces FRCV sont corrélés à la présence d'anomalies de la substance blanche et à l'altération cognitive. Comme nous venons de le préciser, la première étude menée au sein de notre équipe ne permettait pas de répondre aux commentaires qui nous avaient été faits lors de la soumission de notre travail princeps. Nous ne pouvions être certains dans ce travail que la sévérité des déficits cognitifs observés dans le groupe patient était réellement due à l'infarctus cérébral dans la mesure où ce groupe présentait également des facteurs de risque cardio-vasculaire plus importants et de ce fait, probablement plus d'anomalies de la substance blanche que le groupe de sujets contrôles. D'autre part dans un travail récent mené en collaboration avec notre équipe, nous avons montré que le stress post traumatique pouvait également être présent à la phase post-aiguë d'un infarctus cérébral (Letamendia et al., 2012). Celui-ci peut également influencer le statut cognitif des patients. Nous avons pensé que les patients ayant présenté un accident ischémique transitoire seraient un groupe de sujets contrôles adapté. En effet, ils ont les mêmes facteurs de risque que les patients ayant présenté un accident vasculaire constitué, ont présenté le même stress à la phase aiguë (déficit neurologique transitoire, hospitalisation, examens complémentaires) et sont décrits comme exempts de trouble cognitif (Guyomard et al., 2011; Pendlebury et al., 2011).

Un des objectifs de cette seconde étude a été d'explorer la réorganisation fonctionnelle après un premier infarctus cérébral à travers une tâche de mémoire de travail verbale.

La mémoire de travail est une habilité cognitive fondamentale et peut être pensée comme la base de tout fonctionnement cognitif de haut niveau. La vitesse de traitement de l'information peut elle aussi être considérée comme un processus essentiel au fonctionnement intellectuel général et tous deux semblent indispensables à l'homme pour permettre une interaction efficace avec le monde.

La mémoire de travail est définie comme un système de stockage temporaire responsable du maintien et de la manipulation de l'information en direct. Dans le modèle de Baddeley, la mémoire de travail verbale (système de la boucle phonologique) est divisée en deux sous-composantes connues sous le nom de stock phonologique et de récapitulation articulatoire (Baddeley, 1996; Baddeley, 2000; Baddeley and Hitch, 1974). Le stock phonologique est le lieu du stockage de l'information verbale ou auditive pour une courte période de temps. La récapitulation articulatoire est un processus plus actif, pensé pour être responsable du maintien et du rafraichissement de l'information gardée dans le stock phonologique. La troisième composante du model de Baddeley est l'administrateur central appelé également le central exécutif. Il contrôle l'activité de deux systèmes auxiliaires (la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial pour la mémoire de travail visuelle ou visuo-spatiale) et est impliqué dans l'allocation des ressources attentionnelles pour les processus verbaux et non verbaux. La quatrième composante, qui a été plus récemment ajoutée, est le buffer épisodique ; il permet d'expliquer l'influence de la mémoire à long terme (sémantique) sur les performances en mémoire de travail.

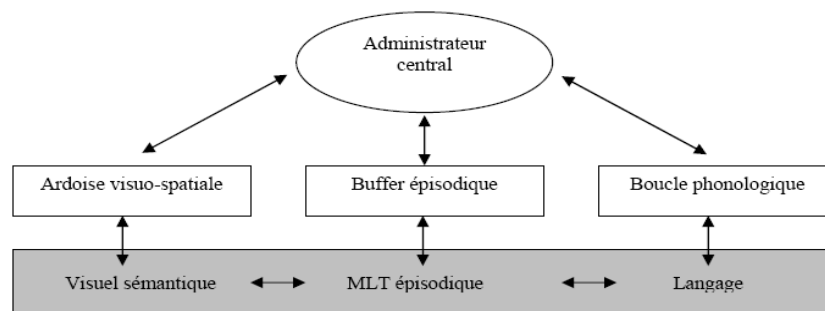


FIGURE 12 : MODELE DE BADDELEY (2000)

L'altération de la mémoire de travail a été largement rapportée après un AVC (Roussel et al., 2012; Sachdev et al., 2004; Schaapsmeeders et al., 2013; Zhou and Jia, 2009; Ziemus et al., 2007). Les études en neuroimagerie fonctionnelle (IRMf ou TEP) ont apporté un large corpus d'informations concernant les substrats neuronaux sous-tendant une telle fonction. Le stockage de l'information phonologique en mémoire à court terme serait localisé dans le gyrus supramarginal et le gyrus angulaire gauche alors que la récapitulation articulatoire engagerait l'aire de Broca à gauche (Baldo and Dronkers, 2006; Gathercole, 1994; Henson et al., 2000; Jonides et al., 1998; Paulesu et al., 1993). Durant une tâche de mémoire de travail, la demande supra-seuil nécessite le recrutement de ressources cérébrales additionnelles (i.e. mécanismes de contrôle cognitif) pour augmenter la compétence du système ou sa capacité à traiter l'information au fur et à mesure que la charge augmente. C'est alors qu'entre en jeu le cortex préfrontal dont son but est de compenser la demande cognitive en évoquant des schémas établis ou des buts lorsqu'il rencontre de nouvelles informations sensorielles (processus top-down) (Audoin et al., 2003; Christodoulou et al., 2001; Hillary et al., 2006; Mainero et al., 2004; McAllister et al., 2001). Le recrutement de ressources de contrôle cognitif est alors déterminé par la force des circuits déjà présents.

Dans cette étude, nous supposons qu'il existera une différence entre les patients et les sujets contrôles AIT sur l'organisation des réseaux fonctionnels et ce, dès la phase aiguë de l'infarctus cérébral. Si cette hypothèse se confirmait, nous aurions une meilleure connaissance des mécanismes de plasticité neuronale mis en jeu. L'inclusion dans ce travail de patients porteurs d'un trouble cognitif impose de retrouver une différence significative entre les deux groupes de sujets sur les données neuropsychologiques. Cette différence devrait être plus importante que celle initialement observée dans l'étude de 2011 du fait du recrutement spécifique de patients VCIND.

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Nous avons mené une étude monocentrique et contrôlée, en neuropsychologie et en imagerie fonctionnelle, chez des patients porteurs d'un trouble cognitif après un premier infarctus cérébral.

Le but principal a été d'étudier les mécanismes de plasticité cérébrale sur des cartes d'activations lors d'une tâche de mémoire de travail chez des patients VCIND en phase post-aiguë d'un infarctus cérébral.

Les objectifs secondaires ont été de préciser : i) la sévérité du déficit neuropsychologique et le profil clinique des patients VCIND, ii) de comparer les performances comportementales des patients VCIND à la tâche de N-Back à celles du groupe de sujet contrôle, iii) de corrélérer l'étendue des activations cérébrales avec les scores comportementaux obtenus à la tâche de N-Back.

3. POPULATION ET METHODE

Nous avons recruté des patients victimes d'un premier infarctus cérébral symptomatique, ayant récupéré à 3 mois une autonomie fonctionnelle satisfaisante mais gardant des séquelles cognitives. Ce groupe patient a ensuite été comparé à des sujets contrôles ayant présenté un AIT, sans lésion ischémique à l'IRM et sans plainte cognitive. **L'inclusion du groupe de sujets AIT fait suite à un amendement récemment demandé et accepté auprès du CPP (Comité de Protection des Personnes), de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (10/05/2013). C'est pourquoi l'effectif présenté n'est pas complet.**

3.1. Population étudiée

Les sujets potentiellement incluables dans notre étude ont été informés du protocole de recherche durant leur hospitalisation à la phase aiguë de l'infarctus cérébral/ de l'accident ischémique transitoire (service de Neurologie Vasculaire du Professeur F. Chollet, Pôle Neurosciences, CHU de Toulouse Purpan, France). C'est dans notre pratique clinique d'organiser, pour chaque patient sorti de l'hôpital, une visite externe post-infarctus/post-AIT à notre consultation à 3 mois de l'épisode vasculaire (Clinique Neuro Vasculaire/Clinique des AIT, Pr F. Chollet, Dr N. Raposo). Durant cette consultation, les patients ont été vus par un neurologue et ont été une fois de plus informés de l'étude. Si le patient était éligible et souhaitait participer, une information complète lui a été donnée.

Un schéma du recrutement et suivi des participants est donné en 3.2.1. Figure13.

3.1.1. Patients

Critères d'inclusion

- Obtention du consentement éclairé écrit du patient,
- Le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale,
- Age : 18-70 ans,
- Premier infarctus cérébral symptomatique,
- Lésion cérébrale objectivée en IRM de diffusion à la phase aiguë compatible avec un infarctus cérébral ischémique récent,
- Absence de détérioration cognitive avant l'infarctus cérébral : IQ-Code ≤ 3.4 (Jorm and Jacomb, 1989),
- Plainte cognitive (attentionnelle, exécutive et/ou mnésique) détaillée du patient et/ou de l'entourage,
- Patient présentant un trouble cognitif (critères du VCI-ND : altération cognitive à plus de deux tests mesurant une même fonction cognitive, avec des performances strictement inférieures à -2 déviation standard en fonction des normes établies ; sans que les critères de démence du DSM IV ne soit remplis),

- Absence d'hospitalisation pour pathologie cardio-vasculaire depuis la phase aiguë de l'événement qualifiant,
- NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) <6 (Brott et al., 1989),
- mRs (modified Rankin Scale) < 4 (Van Swieten et al., 1988),
- Absence d'aphasie, d'apraxie et de négligence sévère objectivée par les tests suivants lors de l'examen neuropsychologique de pré-inclusion : langage (D0 80 (Deloche and Hannequin, 1997a) (Deloche and Hannequin, 1997b), MT 86 (Nespoulous et al., 1992), praxies idéatoires et idéomotrices (test de Mahieux) (Mahieux-Laurent et al., 2009), négligence (test de barrage des cloches (Gauthier et al., 1989)),
- Capacités visuelles, auditives (appareillage autorisé) et expression orale ou écrite suffisantes pour la réalisation convenable des tests neuropsychologiques.

Critères de non-inclusion

- Sujets présentant une contre-indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes),
- Altération cognitive préexistante à l'épisode vasculaire,
- Dépression,
- Maladie générale évolutive,
- Maladie neurologique évolutive entraînant une altération cognitive (sclérose en plaques, maladie de Parkinson...),
- Femme allaitante,
- Intoxication éthylique chronique,
- Toxicomanie,
- Affection psychiatrique évolutive,
- Les femmes en âge de procréer devront être sous contraception (œstro-progestatifs ou stérilet),
- Grossesse connue ou suspectée, confirmée par un test urinaire de grossesse réalisé avant l'inclusion,
- Niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neuropsychologique,
- Accident ischémique transitoire,
- Hémorragie sous-arachnoïdienne ou intra-parenchymateuse,

- Patient placé sous sauvegarde de justice ou sous un autre régime de protection.

3.1.2. Contrôles AIT

Critères d'inclusion

- Obtention du consentement éclairé écrit du patient,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale,
- Age entre 18 et 70 ans,
- Patient hospitalisé à la clinique des AIT pour un déficit neurologique (hémiplégie, hémianesthésie, aphasie, diplopie, instabilité) de survenue brutale, en pleine conscience, transitoire de moins de 24h,
- IRM encéphalique réalisée dans les 7 jours suivant ce déficit ne montrant pas de lésion aiguë sur les séquences de diffusion,
- Absence de détérioration cognitive avant l'AIT: IQ-Code ≤ 3.4 (Jorm and Jacomb, 1989),
- Aucune plainte cognitive (attentionnelle, exécutive et/ou mnésique) détaillée du patient ou de l'entourage,
- Absence d'hospitalisation pour pathologie cardio-vasculaire depuis la phase aiguë de l'événement qualifiant,
- NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) = 0 (Brott et al., 1989),
- mRs (modified Rankin Scale) = 1 (Van Swieten et al., 1988),
- Capacités visuelles, auditives (appareillage autorisé) et expression orale ou écrite suffisantes pour la réalisation convenable des tests neuropsychologiques.

Critères de non-inclusion

- Sujets présentant une contre-indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes),
- Altération cognitive préexistante à l'épisode vasculaire,
- Dépression,
- Maladie générale évolutive,
- Maladie neurologique évolutive entraînant une altération cognitive (sclérose en plaques, maladie de Parkinson...),
- Femme allaitante,

- Intoxication éthylique chronique,
- Toxicomanie,
- Affection psychiatrique évolutive,
- Les femmes en âge de procréer devront être sous contraception (œstro-progestatifs ou stérilet),
- Grossesse connue ou suspectée, confirmée par un test urinaire de grossesse réalisé avant l'inclusion,
- Niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neuropsychologique,
- Hémorragie sous-arachnoïdienne ou intra-parenchymateuse,
- Patient placé sous sauvegarde de justice ou sous un autre régime de protection.

3.2. Protocole expérimental

3.2.1. Examen de screening

Seuls les patients avec un infarctus cérébral disposés à participer ont été vus la semaine suivante de la consultation, à 3 mois, pour un bilan neuropsychologique de pré-inclusion. Le but était double, il s'agissait d'exclure les patients avec un trouble empêchant la réalisation de l'examen neuropsychologique mais également de rechercher la présence d'une altération cognitive d'origine vasculaire et d'une plainte cognitive associée. Avant cette évaluation un consentement éclairé a été signé par le patient.

- **Evaluation d'une aphasie, apraxie, agnosie, négligence spatiale unilatérale**

La recherche d'aphasie, d'agnosie et/ou de négligence sévère rendant l'évaluation neuropsychologique impossible a été contrôlée avec les tests suivants : langage [D0 80 (Deloche and Hannequin, 1997b); MT86 (Nespoulous et al., 1992)]; praxies idéomotrices et idéatoires (test de Mahieux), héminégligence (Test des cloches (Gauthier et al., 1989)).

- **La sélection des patients souffrant d'un VCIND s'est faite sur :**
 - *Plainte cognitive*
 - Auto-questionnaire de l'attention (QAA) (Coyette et al., 1999)
 - Auto-questionnaire de la mémoire (QAM) (Van der Linden et al., 1989)
 - Auto-questionnaire du fonctionnement exécutif (DEX questionnaire) (Burgess et al., 1998)
 - *Fonctions exécutives*
 - Empans de chiffres auditivo-verbaux (Wechsler, 1997)
 - Empans de chiffres visuo-spatiaux (Wechsler, 2001)
 - Trail Making Test (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Stroop (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Modified Card Sorting Test (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Fluence verbale sémantique et phonémique (Cardebat et al., 2003)
 - *Attention*
 - TEA, attention divisée (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - Test du D2 (Brickenkamp and Zillmer, 1998)
 - *Mémoire*
 - RL/RI-16 items (Van der Linden et al., 2004b)
 - DSM 48 (Barbeau et al., 2004)
 - *Evaluation psycho-comportementale*
 - Echelle de dépression (Beck et al., 1996)

Un patient a été considéré comme VCIND s'il existait une altération à plus de deux fonctions cognitives au sein d'un même domaine cognitif avec des performances strictement inférieures à -2 déviation standard en fonction des normes établies.

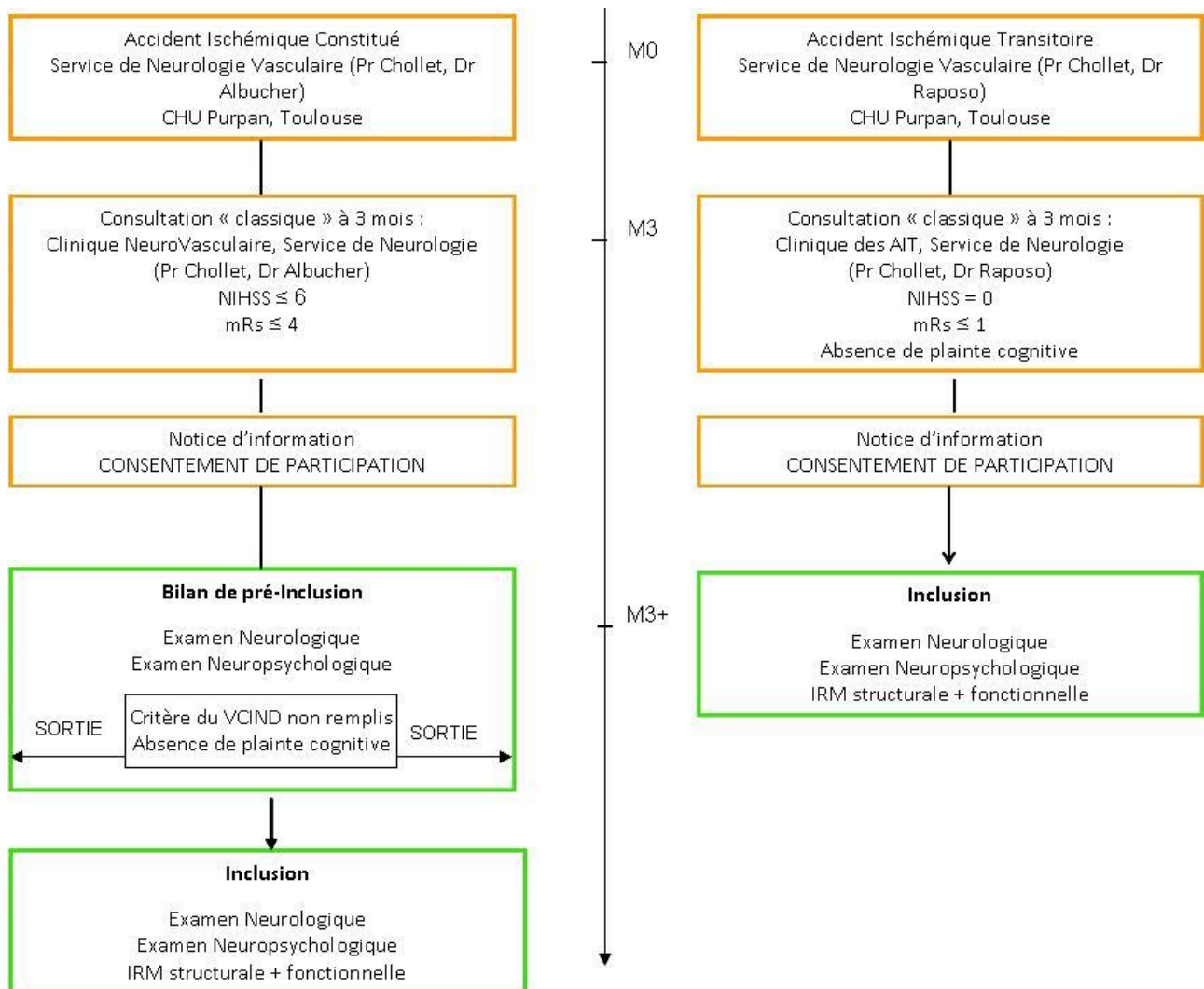


FIGURE 13 : RECRUTEMENT ET SUIVI DES PARTICIPANTS

3.2.2. Evaluation expérimentale

Les sujets inclus dans l'étude ont bénéficié d'examens neurologique, neuropsychologique et d'imagerie qui ont été identiques entre les deux groupes. Les examens cliniques se sont déroulés lors d'une consultation externe au sein du service de Neurologie (CHU Purpan, pavillon Riser). L'examen d'imagerie s'est déroulé sur la machine IRM 3Tesla sur le site de l'Institut des Sciences du Cerveau de Toulouse (CHU Purpan, pavillon Baudot) centre de recherche dédié à la recherche

en imagerie chez l'homme et chez l'animal. Les examens ont été réalisés sur une ou deux demi-journées en fonction des disponibilités des patients et de l'IRM.

- **Evaluation neurologique**

Un examen neurologique détaillé a été réalisé par un médecin investigateur. Durant cette consultation, les échelles de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) et mRs (modified Rankin scale) ont de manière systématique été remplies. Ces deux mesures ont permis de rendre compte respectivement d'une mesure de la récupération motrice et du niveau d'indépendance fonctionnelle des patients.

- **Evaluation neuropsychologique**

L'évaluation neuropsychologique s'est centrée sur les fonctions cognitive et comportementale.

- *Fonctions exécutives*
 - Fluences verbales phonémiques et sémantiques (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Test du Stroop (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - TEA, Flexibilité mentale (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - Empans de chiffres auditivo-verbaux endroit et envers (Wechsler, 1989)
 - Test du Brown Peterson (Godefroy and GREFEX, 2008)
- *Attention*
 - D2 (Brickenkamp and Zillmer, 1998)
 - TEA, Alerte phasique (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - TEA, Attention divisée (Zimmermann and Fimm, 1994)
- *Mémoire*
 - Buschke 15 (Van der Linden et al., 2004b)
 - CANTAB, Pattern Recognition Memory (Cognition, 1996)
 - CANTAB, Spatial Recognition Memory (Cognition, 1996)
- *Fonctions instrumentales*
 - DO80 (Deloche and Hannequin, 1997a)
 - MT86 (Nespoulous et al., 1992)

- *Evaluation comportementale*
 - Echelle de dépression (Beck et al., 1996)
 - Echelle d'apathie (Starkstein et al., 1993a)

- **Evaluations en imagerie par Résonance Magnétique structurale et fonctionnelle**

- *IRM structurale* : elle a été composée de deux séquences d'acquisition :

	Mode	Technique	Temps Echo (ms)	Temps Répétition (ms)	Résolution (mm)	FOV (mm)	Durée (min)
T1	3D	EG (TFE)	3.7	8.1	1x1x1	240x240x160	4,59'
FLAIR	3D	IR	337	8000	1x1x1	220x220x160	6,48'

- *IRM fonctionnelle* : le but a été d'activer le réseau neuronal de la mémoire de travail en demandant aux sujets allongés dans la machine d'IRM de réaliser une tâche de N-Back. Des images ont alors été acquises et un signal reflétant l'activité synaptique par l'intermédiaire de l'estimation du débit sanguin cérébral a été enregistré (signal BOLD pour Blood Oxygen Level Dependant). L'IRM fonctionnelle dont la tâche est détaillée dans le paragraphe suivant a duré 21 minutes et 30 secondes.

	Mode	Technique	Temps Echo (ms)	Temps Répétition (ms)	Résolution (mm)	FOV (mm)	Durée (min)
EPI	2D	FE EPI	35	2000 (200 volumes)	3x3x4	230x230x124	21,30'

Une tâche cognitive de N-Back a été développée pour cette étude à partir du logiciel présentation (NeuroBehavioral Systems, version 14.8, www.neurobs.com). La tâche de N-Back requiert le maintien, la surveillance en direct et la mise à jour des informations et suppose donc de placer de grandes exigences sur un certain nombre de processus en mémoire de travail. Cette tâche dont l'administration est facile et peu dépendante des stimuli utilisés lui confère un

caractère hautement reproductible et robuste à travers les différentes études (Plichta et al., 2012).

A chaque essai, un stimulus apparaissait au centre de l'écran pendant 1000 msec. Le stimulus était composé d'une lettre écrite en majuscule (consonne uniquement) et précédé d'une phase inter-stimulus de 1000 msec (cf. Figure 14). Durant, la tâche de 0-Back, il a été demandé au sujet d'appuyer le plus rapidement possible sur la touche réponse lorsque la lettre « X » apparaissait (tâche contrôle). Durant la tâche de 1-Back, il a été demandé au sujet d'appuyer le plus rapidement possible sur la touche réponse dès qu'une lettre était identique à la précédente (tâche nécessitant de faibles ressources attentionnelles). Enfin, dans la tâche de 2-Back, il a été demandé au sujet d'appuyer le plus rapidement possible sur la touche réponse lorsque la lettre était identique à l'avant dernière lettre (tâche nécessitant de fortes ressources attentionnelles).

Les temps de réaction, le nombre de réponses correctes et de fausses reconnaissances ont été récoltés. Les acquisitions ont été faites en mode bloqué. 3 runs ont été proposés (0-Back, 1-Back, 2-Back), composés chacun de 8 blocs activation entrecoupés de 8 blocs repos. Dans chaque bloc activation, 15 consonnes défilaient, 4 étaient des cibles. La durée d'un run a été de 7 min 37 sec. La durée totale de la tâche a été de 21 min 30 sec. Tous les sujets de l'étude ont été entraînés pendant 5 minutes à une tâche de N-Back sur ordinateur, utilisant le même matériel verbal, à partir du logiciel présentation, avant de réaliser la tâche dans l'IRM.

Un test de grossesse urinaire a été réalisé avant l'entrée dans l'IRM pour les femmes en âge de procréer sans contraceptif.

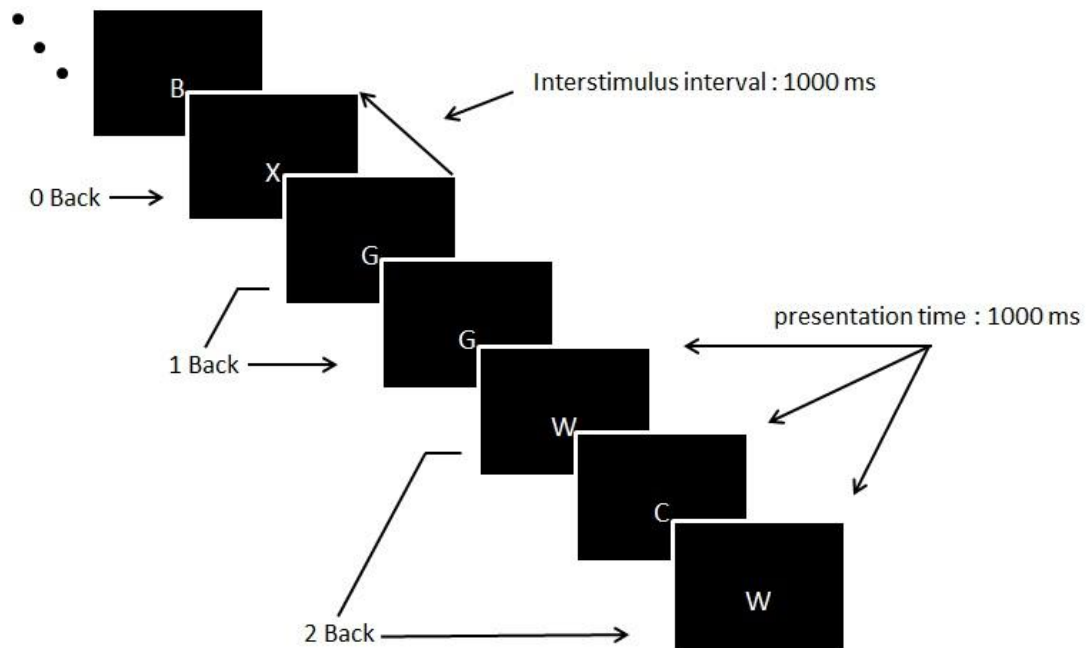


FIGURE 14 : TACHE DE N-BACK

4. ANALYSES STATISTIQUES

4.1. Analyse du critère principal

Les images d'activation obtenues en IRM pour chaque sujet de chacun des groupes ont été normalisées et lissées selon un filtre gaussien (8x8x8 mm) grâce au logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8) Wellcome Department of Cognitive Neurology, university College, London, UK) implémenté dans MATLAB, version 7.13, 2011b (MathWorks, Natick, Massachusetts). Grâce à ce logiciel, nous avons généré pour chaque sujet une carte d'activation (0 Back, 1 Back, 2 Back, contraste 2>0Back). Ces cartes ont ensuite été analysées en trois temps.

1. Un premier niveau d'analyse a été mené en intragroupe (T-test pour un groupe). Il s'agissait de tester l'efficacité de la tâche fonctionnelle, créée pour cette étude, et ainsi vérifier si les patterns d'activations étaient similaires à ceux habituellement observés dans la littérature. Les cartes d'activations ont été générées au seuil de $p < 0.05$ avec correction FWE (Family Wise Error).

2. Dans un second temps, nous avons mené une analyse intergroupe afin de comparer les deux groupes de sujets, voxel à voxel, sur le contraste 2>0Back avec un test T pour groupes indépendants. Le contraste 2>0 back a été choisi car il représentait la différence maximale entre la tâche nécessitant le plus de ressources attentionnelles et la tâche contrôle de détection simple de stimuli. Au vue du faible nombre de patient inclus dans le groupe AIT et du caractère exploratoire de ces premières analyses, nous avons décidé d'être moins conservateurs sur le seuil de significativité. Le seuil de $p < 0.001$ (sans correction) significatif sur les clusters a été utilisé.
3. Enfin, des régressions multiples ont été réalisées dans chaque groupe de sujet entre l'intensité du signal BOLD au contraste 2>0 Back et deux variables comportementales issues de la tâche fonctionnelle (Pourcentage de bonnes réponses à la tâche du 2 Back et Temps de réaction à la tâche du 2 Back). Le seuil de $p < 0.001$ (sans correction) significatif sur les clusters a été utilisé et le nombre de voxels consécutifs devait être supérieur à 50.

4.2. *Analyse des critères secondaires*

Les données démographique et neurologique ont été comparées entre les groupes avec les tests non paramétriques du Man Whitney (groupes indépendants) ou du χ^2 en fonction des variables sélectionnées. Les données comportementales en IRMf et les données du bilan neuropsychologique ont également été comparées avec le test de Mann Whitney pour groupes indépendants sur deux analyses distinctes. Concernant les données neuropsychologiques, le test de Man Whitney a été lancé pour chaque domaine cognitif (mémoire, attention, exécutif et thymie). Les effets de taille ont été estimés à partir du D de Cohen sur chaque variable cognitive. Selon les critères conventionnels, un effet de taille compris entre 0.20-0.30 est considéré comme faible, un effet de taille de 0.50 comme moyen et de 0.80 comme fort (Zakzanis, 2001). Le seuil de $p < 0.05$ a été utilisé pour justifier de la significativité de l'ensemble des résultats.

5. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

5.1. Patients sélectionnés

15 patients victimes d'un premier infarctus cérébral ont été inclus et appariés sur le plan de l'âge, du sexe, du niveau socio-culturel, des FRCV et de la sévérité des anomalies de la substance blanche à un groupe de 10 sujets contrôles ayant présenté un accident ischémique transitoire.

Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes sur les variables démographique et clinique (Tableau 4). Conformément à l'IRM de diffusion réalisée à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, 6 patients ont présenté une lésion à gauche, 8 à droite et un patient a présenté 1 lésion bilatérale. 10 lésions étaient corticales, 5 sous corticales. Comme énoncé dans les critères diagnostic de l'accident ischémique transitoire, aucune lésion n'était présente chez les sujets contrôles AIT sur l'IRM de diffusion de la phase aiguë (cf. Annexe 2).

	IC n=15	AIT n=10	p
Jours entre AIT/IC et Evaluation	270 (191 ; 101-635)	188 (110 ; 60-426)	0,30
Age (DS, rang)	48,5 (11 ; 24-64)	50,5 (12,4 ; 23-64)	0,60
Sexe	6F/9H	3F/7H	0,61
Années d'études (DS, rang)	13,3 (3,6 ; 9-20)	11,1 (1,7 ; 9-14)	0,18
NIHSS à l'inclusion	0,4 (0,6 ; 0-2)	0	-
mRs à l'inclusion	1,2 (0,8 ; 0-2)	0	-
4-IADL	0	0	-
FRCV (%)			
HTA	27	20	0,70
Diabète	7	30	0,12
Obésité	13	30	0,31
Tabagisme	60	50	0,62
Dyslipidémie	40	40	1
Apnée du sommeil	0	10	0,21
Echelle de Fazekas (/9) (DS, rang)	4,07 (2,58 ; 0-9)	2,90 (2,02 ; 0-6)	0,18
Plainte cognitive			
QAA (/260)	87.33 (44.81)	-	-
QAM (/315)	113.67 (52.82)	-	-
DEX (/80)	27.20 (15.47)	-	-
IC, Infarctus Cérébral ; AIT, Accident Ischémique Transitoire ; FRCV, Facteur de risque cardio-vasculaire ; QAA, Questionnaire d'auto-évaluation de l'attention, QAM, Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire ; DEX, Dysexecutive Questionnaire.			

TABEAU 4: DONNEES DEMOGRAPHIQUE ET CLINIQUE A L'INCLUSION

5.2. Performances neuropsychologiques

Comme attendu, les données présentées ci-dessous attestent de différences significatives entre les deux groupes et confirment ainsi le recrutement de patients VCIND. Sur le plan exécutif, les patients avec un infarctus cérébral ont montré de moins bonnes performances sur les fonctions de vitesse de traitement de l'information, de sensibilité à l'interférence (processus sous tendus par les composantes de mémoire de travail), de flexibilité mentale et de catégorisation de l'information. Une différence significative a été observée sur le plan de la sélectivité et de l'intensité de l'attention avec de moins bonnes performances sur les fonctions d'attention divisée et d'alerte phasique chez le groupe patient. Enfin, sur le plan de la mémoire antérograde, une différence significative a été mise en évidence sur les processus de rappel libre avec de meilleures performances chez le groupe contrôle. Les effets de taille, mesurée par les D de Cohen, témoignent néanmoins d'effets « faibles » sur l'ensemble des variables, à l'exception d'un effet « moyen » retrouvé sur les trois mesures de sensibilité à l'interférence testées par l'épreuve du Brown Peterson. Aucune différence significative n'a été objectivée sur les scores de dépression et d'apathie entre les deux groupes.

	IC n=15	AIT n=10	Z	valeurs de p	D Cohen
Fonctions exécutives (DS)					
Vitesse de traitement de l'information					
Stroop, dénomination temps	88,4 (28,4)	64,9 (9,8)	2,47	0,012	0,22
Stroop, lecture temps	65,1 (20,5)	50,3 (5,5)	2,39	0,014	0,19
Mémoire de travail verbale					
Spans auditivo-verbaux endroit	5,1 (0,9)	6 (0,9)	-2,04	0,048	0,28
Spans auditivo-verbaux envers	4,5 (1,6)	5 (0,9)	-1,32	0,196	0,08
Mémoire de travail spatiale					
CANTAB, SRM, % Bonne Réponse	81,3 (12)	80,4 (11,7)	0,50	0,605	0,02
Mémoire de travail, sensibilité à l'interférence					
Brown Peterson, % bonne réponse, 5 secondes	47,6 (24,3)	96,3 (7,4)	-3,96	0,001	0,53
Brown Peterson, % bonne réponse, 10 secondes	25 (26,7)	66,7 (25)	-3,04	0,002	0,41
Brown Peterson, % bonne réponse, 20 secondes	23,8 (28,3)	63 (26,1)	-2,78	0,004	0,37
Inhibition					
Stroop, Interférence-Dénomination Temps	84,8 (36,3)	62,1 (20,9)	1,41	0,160	0,17
Stroop, Interférence-Dénomination Erreur Non Corrigé	1,3 (2,3)	0 (0)	1,95	0,177	0,16

Initiation						
Fluence verbale formelle (P)	16,8 (6,4)	19,3 (6,7)	-0,83	0,397	0,1	
Fluence verbale catégorielle (Animaux)	26,3 (8,0)	30,5 (7,6)	-1,41	0,160	0,14	
Flexibilité						
TEA, Flexibilité, Temps Médian	1249,5 (518,9)	878,5 (378,5)	1,53	0,129	0,19	
TEA, Flexibilité, Bonne réponse	78,9 (24,3)	95,6 (3,4)	-2,30	0,019	0,18	
Catégorisation						
MCST, Nombre de cartes utilisées	52 (32,3)	38,8 (2,5)	2,83	0,004	0,11	
MCST, Total erreur	7 (4,6)	2,7 (1,9)	2,46	0,012	0,25	
Attention (DS)						
Attention sélective						
D2, Indice vitesse	376,8 (76,6)	443,5 (74,2)	-1,79	0,074	0,23	
D2, Indice qualité	5 (4)	5,3 (2,8)	-1,08	0,285	0,03	
D2, Indice régularité	12,2 (4,4)	11,3 (2,7)	0,32	0,752	0,06	
Attention divisée						
TEA, Attention divisée, Temps médian	786,5 (168,9)	640 (81,2)	2,63	0,007	0,23	
TEA, Attention divisée, Réponse Correcte	27,8 (5,6)	31 (0,9)	-2,06	0,041	0,15	
Alerte phasique						
TEA, Alerte phasique -Sans avertisseur sonore, Tps médian	372,4 (165,6)	255 (33,1)	2,58	0,008	0,19	
TEA, Alerte phasique -Avec avertisseur sonore, Tps médian	336,2 (132,2)	256 (49,3)	1,75	0,080	0,16	
Index Alerte Phasique	0,1 (0,2)	0 (0,1)	1,86	0,062	0,17	
Mémoire (DS)						
Mémoire verbale antérograde						
Buschke 15, Moyenne des Rappels Libres	10,2 (2,3)	12 (0,5)	-2,14	0,031	0,21	
Buschke 15, % Apprentissage	56,1 (24,9)	81,9 (9,3)	-2,86	0,003	0,28	
Buschke 15, Rappel Différé	10,5 (4,1)	13,7 (0,9)	-2,34	0,019	0,21	
Mémoire de reconnaissance						
CANTAB, PRM, % Bonne Réponse	90,6 (8,3)	89,8 (8,6)	-0,08	0,935	0,02	
CANTAB, PRM, % Bonne réponse - score différé	80,6 (15)	78,6 (13,5)	-0,14	0,892	0,04	
Thymie (DS)						
Dépression	7,1 (5)	3,5 (3,7)	1,84	0,062	0,19	
Apathie	13,6 (5,7)	11,8 (3,5)	0,75	0,461	0,08	
IC, Infarctus cérébral ; AIT, Accident Ischémique Transitoire ; SRM, Spatial Recognition Memory; TEA, Test d'Evaluation de l'Attention; MCST, Modified Card Sorting Test; PRM, Pattern Recognition Memory						

TABLEAU 5 : DONNEES NEUROPSYCHOLOGIQUES DES DEUX GROUPES DE SUJETS

5.3. Réponses comportementales à la tâche de N-Back

Une différence significative a été mise en évidence entre les deux groupes sur les temps de réaction et ce quelle que soit la charge mentale engagée dans la tâche de mémoire de travail. Sur

le plan des réponses correctes, seule la tâche de 2-Back a montré une diminution significative du pourcentage de bonnes réponses chez le groupe patient. Les effets de taille ont été considérés comme « faibles » sur l'ensemble des mesures comportementales (Tableau 6).

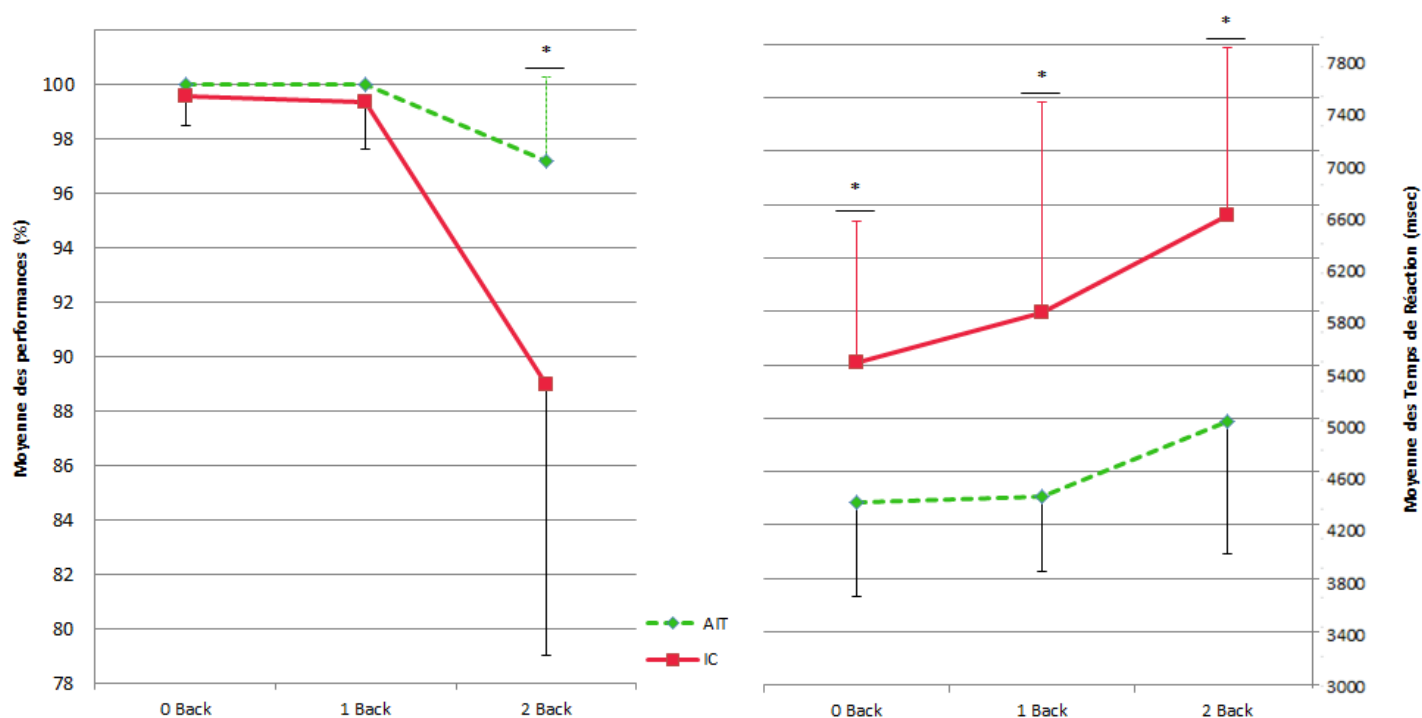


FIGURE 15 : REPRESENTATION DES PERFORMANCES MOYENNES ET DES TEMPS DE REACTION MOYENS A LA TACHE DE N-BACK CHEZ LE GROUPE CONTROLE (AIT) ET PATIENT (IC, INFARCTUS CEREBRAL).

	IC	AIT	Z	p	D Cohen
0 Back (DS)					
% Bonne Réponse	99,58 (11)	100 (0)	-1,12	0,605	0,10
Fausse Réponse	0,07 (0,26)	0,40 (0,70)	-1,52	0,338	0,31
Temps Réaction moyen	5420,29 (1057,75)	4369,03 (708,50)	2,36	0,016	0,27
1 Back (DS)					
% Bonne Réponse	99,38 (1,75)	100 (0)	-1,12	0,605	0,10
Fausse Réponse	0,13 (0,52)	0,40 (0,70)	-1,39	0,367	0,13
Temps Réaction moyen	5796,65 (1565,26)	4414,20 (566,10)	2,58	0,008	0,24
2 Back (DS)					
% Bonne Réponse	88,96 (9,94)	97,19 (3,10)	-2,89	0,003	0,22
Fausse Réponse	1,13 (1,06)	1,60 (1,78)	-0,46	0,643	0,11
Temps Réaction moyen	6513,70 (1258,27)	4971,26 (988,52)	2,86	0,003	0,33

TABLEAU 6 : DETAILS DES DONNEES COMPORTEMENTALES A LA TACHE DE N-BACK CHEZ LES GROUPES AIT ET IC.

5.4. Analyse Intragroupe

5.4.1. Données fonctionnelles à la tâche de N-Back : groupe AIT

La figure 16 atteste d'une augmentation croissante de l'activité cérébrale en relation avec l'augmentation de la charge mentale en mémoire de travail.

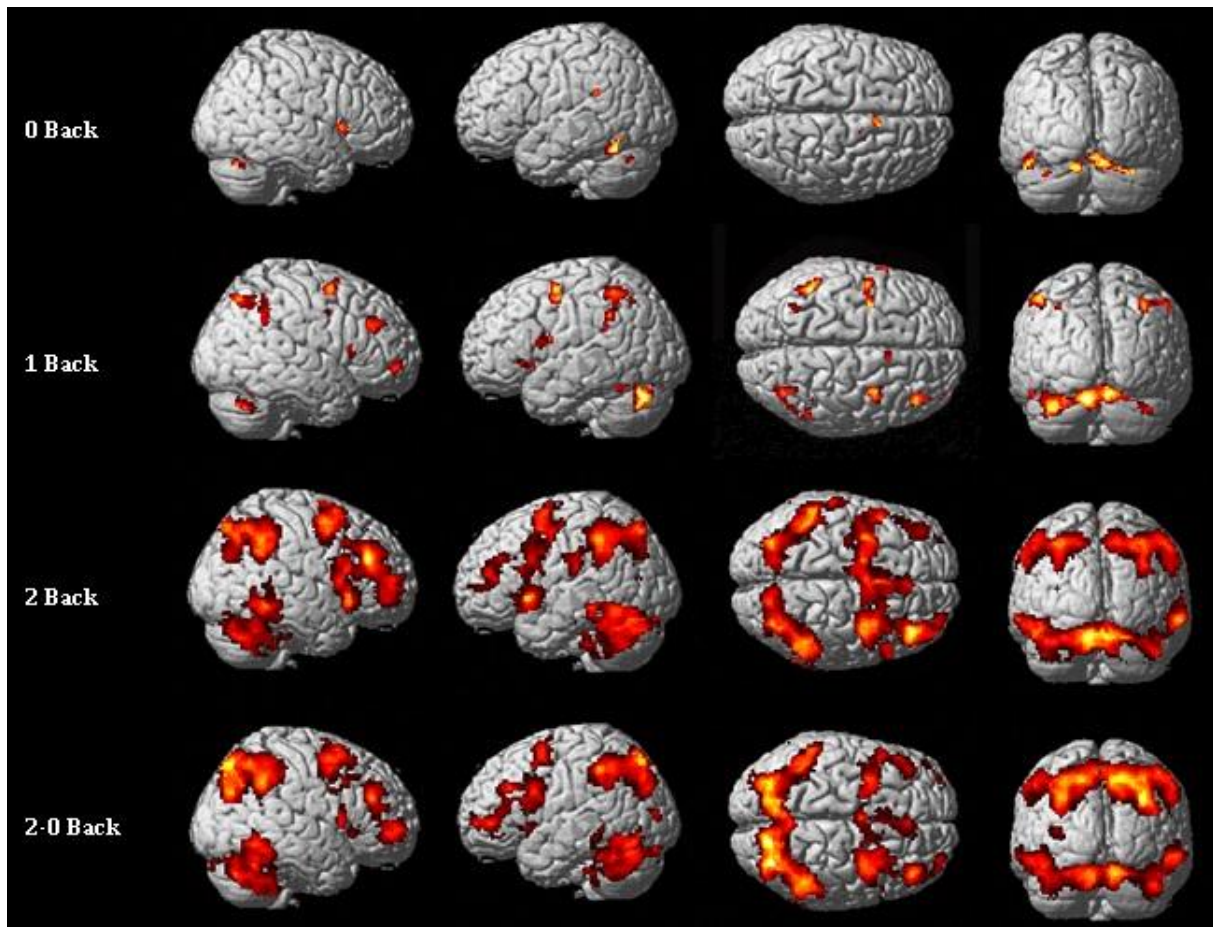


FIGURE 16 : ACTIVATIONS FONCTIONNELLES MOYENNES (0 BACK, 1 BACK, 2 BACK, 2>0 BACK) CHEZ LE GROUPE CONTRÔLE AIT (N=10)

La condition contrôle (0 Back) a montré une activation cérébelleuse bilatérale significative. La tâche du 1 Back a également activé un pattern cérébelleux bilatéral ainsi qu'une activité du cortex pariétal inférieur et supérieur bilatéral, du cortex frontal inférieur bilatéral, et des noyaux gris centraux à gauche. La tâche du 2 Back a quant à elle dévoilé un large pattern d'activité

bilatéral pariétal supérieur et inférieur, du cortex moteur, du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, accompagné d'une activation cérébelleuse et des noyaux gris centraux à droite. Une activation du cortex occipital supérieur et médian ainsi que du cortex temporal supérieur a également été mise en évidence. Enfin, le contraste 2>0 Back a confirmé les résultats observés à la tâche du 2 Back avec un premier cluster d'activité bilatéral, situé dans les régions pariétales supérieure et inférieure et a été également associé à une activation du cortex occipital supérieur et médian. Le second cluster a été représentatif d'une activité bilatérale du cortex temporal inférieur et médian et du cervelet. Enfin, il a été retrouvé une activation significative du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral à gauche et à droite. Des précisions sur les patterns d'activités mis en jeu et leurs coordonnées anatomiques sont données en annexe 3.

5.4.2. Données fonctionnelles à la tâche de N-Back : groupe patient

Le pattern d'activation observé chez le groupe patient a été similaire à celui du groupe contrôle, caractérisé par une augmentation croissante de l'activité cérébrale en rapport avec l'augmentation de la charge en mémoire de travail (Figure 17). Sur le contraste 2>0 Back, il a été retrouvé un large cluster mettant en jeu le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral bilatéral, l'aire motrice supplémentaire et le cortex cingulaire médian et antérieur. Le second cluster concernait le cortex pariétal supérieur et inférieur bilatéral et occipital médian à gauche et à droite. Une activité bilatérale dans le cervelet, le gyrus temporal supérieur et inférieur, les noyaux gris centraux a été observée. Des précisions sur les patterns d'activités mis en jeu et leurs coordonnées anatomiques sont données en annexe 4.

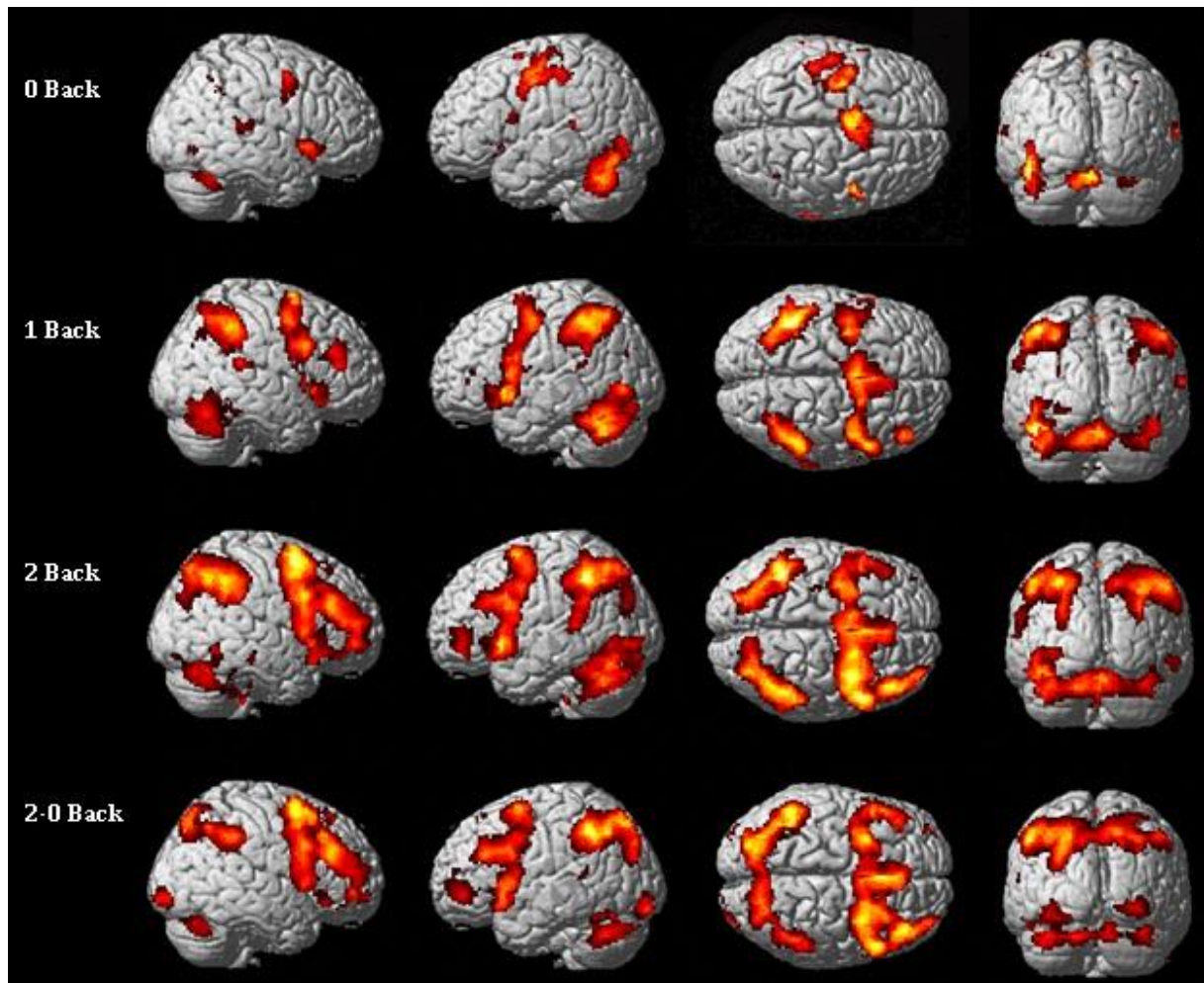


FIGURE 17 : ACTIVATIONS FONCTIONNELLES MOYENNES (0 BACK, 1 BACK, 2 BACK, 2>0 BACK) CHEZ LE GROUPE PATIENT (N=15)

5.5. Analyse Intergroupe

- **Contraste 2>0 Back**

Le groupe contrôle a montré une activité du gyrus pariétal gauche inférieur et supérieur, du gyrus angulaire gauche (MNI= -34 -70 38 ; k=79, $T=4.64$, $p<0.001$, non corrigé), du cervelet droit (MNI= 38 -50 -38 ; k=69, $T=4.61$, $p<0.001$, non corrigé) et du précuneus et cuneus gauche (MNI= -18 -66 26 ; k=50, $T=4.47$, $p<0.001$, non corrigé) significativement plus importante par comparaison au groupe patient (cf. Figure 18).

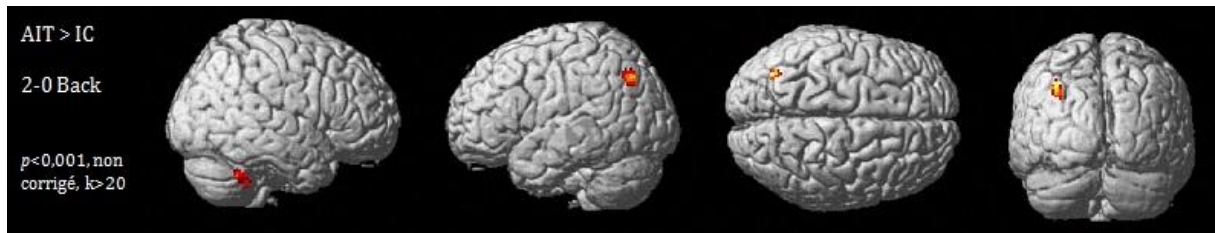


FIGURE 18 : AIT > IC, DIFFERENCE D'ACTIVATIONS AU CONTRASTE 2>0BACK

A l'inverse, les patients ont montré une activation significativement plus importante du gyrus frontal inférieur triangulaire et operculaire gauche (MNI= -58 20 8 ; k=22, T=5.01, $p<0.001$, non corrigé).

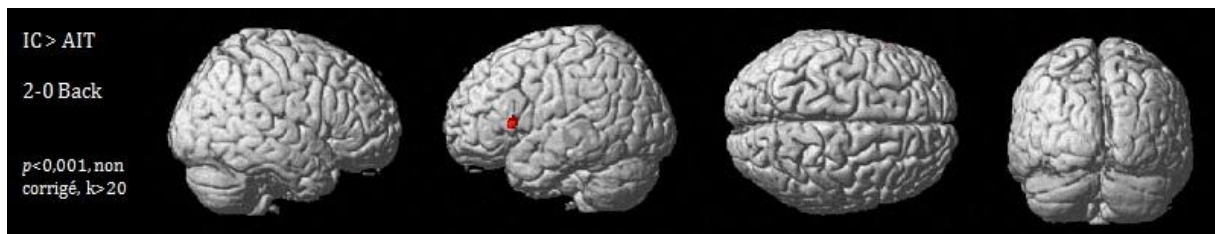


FIGURE 19 : IC > AIT, DIFFERENCE D'ACTIVATIONS AU CONTRASTE 2>0BACK

5.6. Corrélations entre le signal BOLD au contraste 2>0 Back et les réponses comportementales à la tâche de N-Back

Dans le groupe AIT, les temps de réaction à la tâche du 2 Back ont été corrélés positivement au cuneus et au précuneus à droite (MNI= 22 -80 38 ; k=104, T=10.15, $p<0.001$, non corrigé) et au gyrus frontal inférieur triangulaire et operculaire droit (MNI= 42 22 16 ; k=50, T=6.23, $p<0.001$, non corrigé). Aucune corrélation n'a été retrouvée sur le contraste 2>0back et les pourcentages de bonne réponse à la tâche du 2 back.

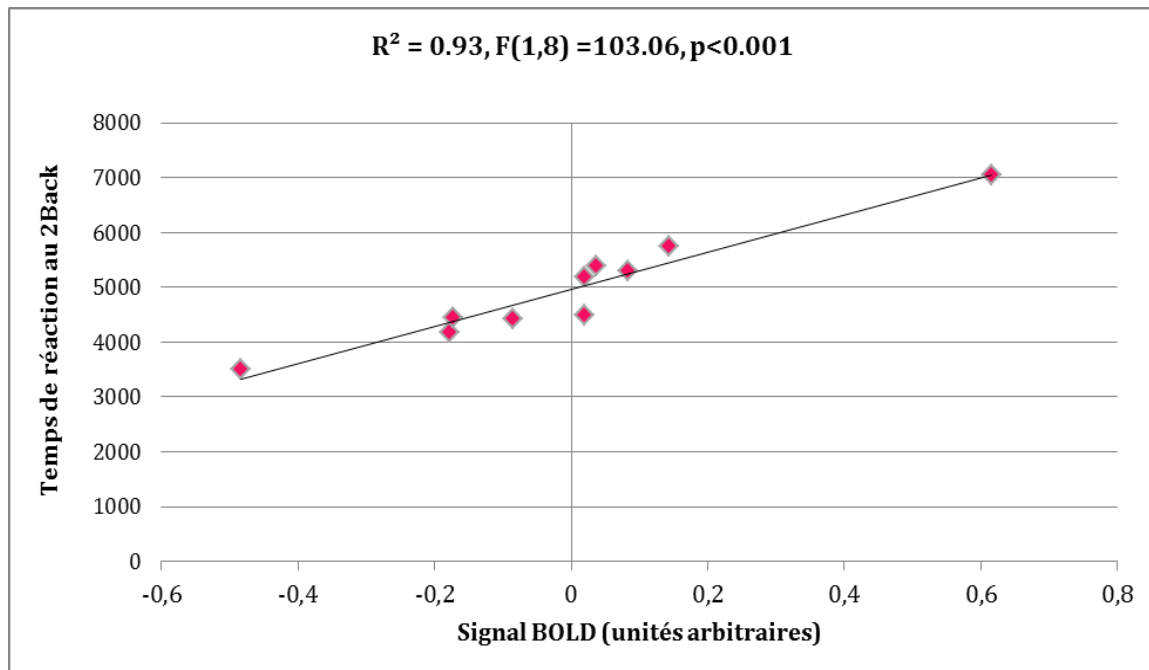


FIGURE 20 : CORRELATION ENTRE LES TEMPS DE REACTION A LA TACHE DU 2 BACK ET L'ACTIVITE CEREBRALE AU CONTRASTE 2>0 BACK DANS LE CUNEUS ET LE PRECUNEUS A DROITE DANS LE GROUPE CONTROLE

Chez le groupe patient, une corrélation négative a été objectivée entre l'activation cérébrale au contraste 2>0 Back et les temps de réaction à la tâche du 2 Back impliquant le noyau caudé à droite (MNI= 0 12 14 ; k=141, T=7.24, $p<0.001$, non corrigé), l'hippocampe droit (MNI= 36 -38 -2 ; k=54, T=5.68, $p<0.001$, non corrigé), et le gyrus cingulaire antérieur droit (MNI= 22 40 2 ; k=52, T=5.58, $p<0.001$, non corrigé). Quand l'activité BOLD au contraste 2>0 Back a été corrélée avec les pourcentages de bonne réponse à la tâche du 2 Back, une relation positive a été observée, attestant de l'implication du cortex calcarin (MNI= 34 -60 6 ; k=65, T=8.20, $p<0.001$, non corrigé), du gyrus occipital médian gauche (MNI= -40 -50 2 ; k=69, T=8.10, $p<0.001$, non corrigé), du gyrus cingulaire médian et de l'aire motrice supplémentaire à droite (MNI= 22 -12 44 ; k=189, T= 5.99, $p<0.001$, non corrigé), du noyau caudé et du gyrus cingulaire antérieur à droite (MNI= 22 26 10; k=147, T=5.82, $p<0.001$, non corrigé) et de l'opercule rolandique et de l'insula à droite (MNI= 28 -32 28 ; k=79, T=4.81, $p<0.001$, non corrigé).

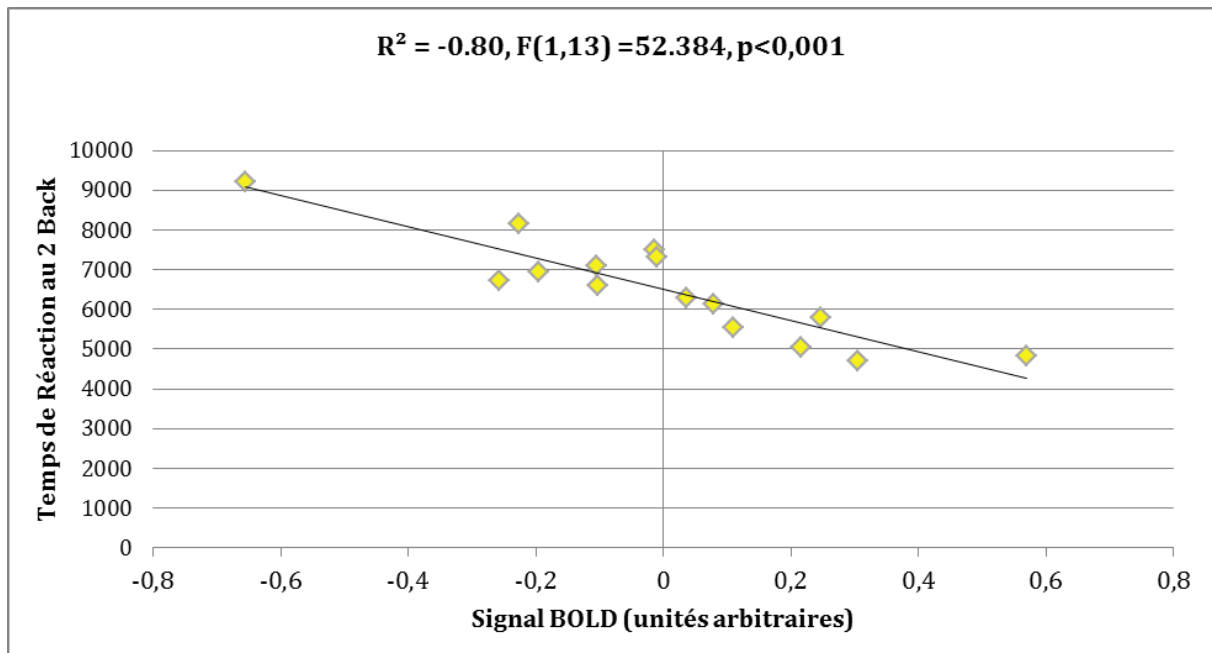


FIGURE 21 : CORRELATION ENTRE LES TEMPS DE REACTION A LA TACHE DU 2 BACK ET L'ACTIVITE CEREBRALE AU CONTRASTE 2>0 BACK DANS LE NOYAU CAUDE DROIT CHEZ LES PATIENTS

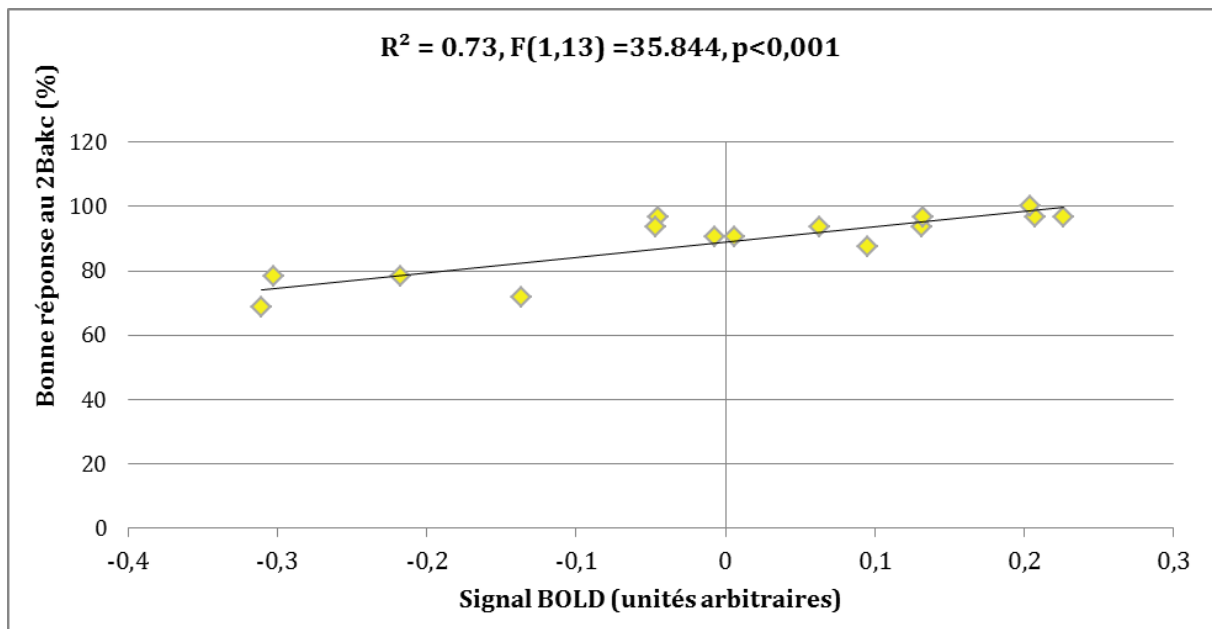


FIGURE 22 : CORRELATION ENTRE LES POURCENTAGES DE BONNES REPONSES A LA TACHE DU 2BACK ET L'ACTIVITE CEREBRALE AU CONTRASTE 2>0 BACK DANS LE CINGULAIRE MEDIAN ET L'AIRE MOTRICE SUPPLEMENTAIRE A DROITE CHEZ LES PATIENTS

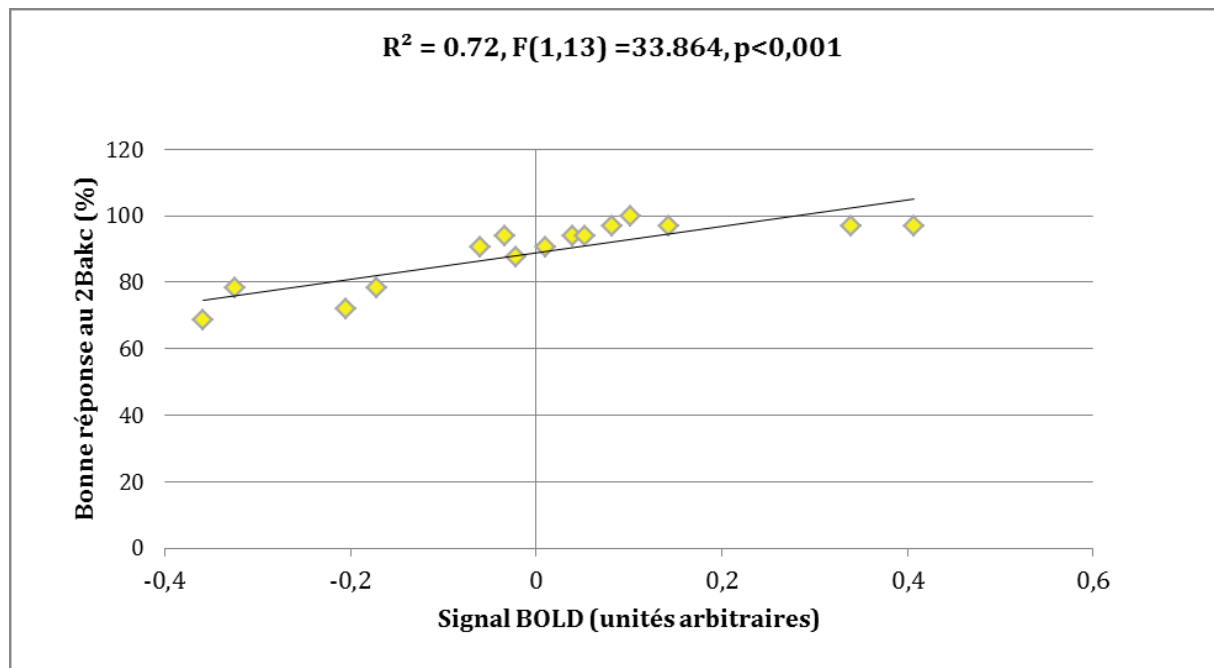


FIGURE 23 : CORRELATION ENTRE LE POURCENTAGE DE BONNES REPONSES A LA TACHE DU 2BACK ET L'ACTIVATION MAXIMALE DANS LE CINGULAIRE ANTERIEUR ET LE NOYAU CAUDE A DROITE CHEZ LES PATIENTS

6. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons exploré les mécanismes de plasticité cérébrale grâce à une tâche de N-Back chez des patients porteurs d'un trouble cognitif après un premier infarctus cérébral symptomatique. Nous avons pu montrer une réorganisation des réseaux fonctionnels de la mémoire de travail chez les patients VCIND, caractérisée par une activation significativement plus importante du gyrus frontal operculaire et triangulaire gauche par comparaison aux sujets contrôles AIT ; qui activaient de façon significativement plus importante le gyrus pariétal inférieur et supérieur et le gyrus angulaire à gauche. Une corrélation négative dans le groupe de patients a été observée entre les temps de réaction à la tâche du 2 Back et l'implication du noyau caudé, de l'hippocampe et du gyrus cingulaire antérieur à droite. Une corrélation positive a été mise en évidence entre le pourcentage de bonne réponse à la tâche du 2 Back et le cortex

calcarin, le gyrus occipital médian à gauche, le gyrus cingulaire médian, l'aire motrice supplémentaire, le noyau caudé, le gyrus cingulaire antérieur, l'opercule rolandique et l'insula à droite.

1. Sévérité de l'atteinte neuropsychologique et profil clinique des patients VCIND

Contrairement à l'étude de 2011, nous avons uniquement sélectionné des patients porteurs d'un trouble cognitif. Par construction, nous avons amélioré l'appariement entre le groupe de patients et le groupe de sujets témoins AIT en contrôlant les facteurs de risque cardio-vasculaire et les anomalies de la substance blanche. De la même façon, les deux groupes de sujets ont vécu la même situation d'hospitalisation et probablement le même stress à la phase aiguë de l'épisode vasculaire. Malgré l'inclusion d'une population sélectionnée sur les critères du Vascular Cognitive Impairment No Dementia, la sévérité de l'atteinte neuropsychologique a été diminuée, expliquée par des effets de taille plus faibles par comparaison aux résultats présentés dans l'article de 2011. De plus, les quelques modifications apportées sur le choix des épreuves neuropsychologiques les plus sensibles à l'évaluation de la cognition n'ont pas permis de conserver des effets de taille similaires entre nos populations de 2011 et 2013. Il y a ici un paradoxe. Ainsi, la diminution de l'altération neuropsychologique s'expliquerait par l'appariement des deux groupes sur le plan des facteurs de risques cardio-vasculaire. Ils sont décrits comme des facteurs indépendants dans la genèse des troubles cognitifs, indépendamment du risque qu'ils entraînent sur l'apparition d'un nouvel accident (Sahathevan et al., 2012). Leurs liens avec les anomalies de la substance blanche ont été documentés ainsi que leurs effets respectifs et délétères sur la cognition (De Groot et al., 2002; Smith et al., 2004). Les FRCV et les anomalies de la substance blanche n'ont néanmoins pas suffi à modifier le profil neuropsychologique des patients caractérisé par une atteinte des fonctions exécutives, attentionnelles et mnésiques. Bien que ces patients ne soient pas sévèrement affectés dans leurs activités de vie de tous les jours, l'examen neuropsychologique a confirmé l'altération cognitive

multidomaine mise en évidence dans l'article de 2011 dans une population de patients ayant récupéré une autonomie fonctionnelle et motrice très satisfaisante.

En 2011, nous avons montré que les patients étaient significativement plus apathiques que les sujets contrôles mais non déprimés. A ce jour, aucune différence n'a été mise en évidence sur les échelles psycho-comportementales entre les deux groupes, bien que le score moyen à l'échelle d'apathie de Starkstein se soit inscrit dans la limite du score seuil.

Malgré des effets de taille essentiellement faibles, le retentissement « léger » des troubles cognitifs dans la vie sociale, professionnelle ou familiale des patients ne doit pas être négligé et s'abstenir d'une évaluation neuropsychologique exhaustive. Une étude récente vient d'exposer que près de 50% des patients, âgés en moyenne de 40 ans, continuaient de faire face à une altération cognitive 11 ans après leur premier infarctus cérébral (Schaapsmeeders et al., 2013).

2. Performances en mémoire de travail des patients VCIND

La tâche de N-Back utilisée pour cette étude, nécessite de nombreux processus cognitifs tels que le codage sensoriel de l'information, son recodage phonologique, le stockage, la récapitulation articulatoire de l'information et son maintien, la mise à jour des représentations mémorisées, la comparaison des informations nouvelles à celles présentées précédemment, et enfin la préparation et l'exécution d'une réponse motrice. Les performances des patients à cette tâche de N-Back ont été significativement plus faibles que celles du groupe contrôle. Des différences sur les temps de réaction et ce, quelle que soit la charge mentale engagée et sur le pourcentage de bonnes réponses à la tâche du 2 Back ont été observées, attestant d'un déficit en mémoire de travail. Néanmoins aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur l'épreuve neuropsychologique « classique » du Digit Span, testant cette même fonction, bien qu'engageant un moindre coût cognitif. D'après cette observation, il semblerait qu'il existe un effet délétère de l'augmentation de la charge mentale qui entraînerait une saturation du stock

phonologique et serait peu amélioré par le processus de récapitulation articulatoire, ayant pour conséquence un effacement de la trace. Dès lors les patients auraient plus de difficultés à recevoir et à intégrer de nouvelles informations sous tendu par l'inefficacité de l'administrateur central à allouer des ressources attentionnelles supplémentaires à son système auxiliaire. Un autre résultat issu du bilan neuropsychologique vient corroborer cette hypothèse. En effet, une différence significative a été mise en évidence sur l'épreuve du Brown Peterson attestant d'une sensibilité à l'interférence. La réussite à ce test est également fortement dépendante du central exécutif selon le modèle de Baddeley. Les patients ont été moins performants pour la restitution d'une série de trois lettres lorsque l'examineur imposait une tâche distractive (répétition à rebours de paires de chiffres), d'une durée variable entre l'encodage et la restitution de l'information. Cette différence entre les deux groupes vient confirmer l'effacement des informations dans le stock phonologique et l'utilisation inefficace de la récapitulation articulatoire pour rafraîchir la trace. Au vue de l'hétérogénéité des lésions présentées par les patients de l'étude et de l'absence d'épreuves plus spécifiques à l'évaluation des sous composants de la boucle phonologique, il est difficile de conclure sur la prévalence d'une altération ou d'une faiblesse d'une et/ou des deux sous composants du modèle. Or la tâche de N-Back les mobilise tous les deux, expliquant la différence observée sur le pourcentage moyen de réponses correctes à la tâche du 2 Back. Une étude récente de l'équipe d'Amiens rappelle que le syndrome dyséxecutif ne peut pas être uniquement attribué à une altération du central exécutif (Roussel et al., 2012).

3. Les structures cérébrales impliquées dans la mémoire de travail

Nous avons observé dans les deux groupes l'activation d'un vaste réseau cortico-cérébelleux faisant appel au cortex préfrontal (dorsolatéral et ventrolatéral), aux régions corticales associatives postérieures, aux régions prémotrices, au cervelet ou encore aux ganglions de la base, ceci corrobore les résultats de nombreuses recherches (Hartley and Speer, 2000; Levy et

al., 1997; Owen et al., 2005; Paulesu et al., 1993; Volle et al., 2005; Ziemus et al., 2007) et valide notre tâche fonctionnelle. En lien avec les résultats de la littérature, nous avons retrouvé une augmentation de l'activation cérébrale corrélée à la demande cognitive en mémoire de travail (Barch et al., 1997; Braver et al., 1997; Cohen, 1988; Fletcher et al., 1998; Klingberg et al., 1997).

L'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL) est considérée comme une structure clef dans la mémoire de travail lorsque la tâche nécessite une part exécutive de préparation à une action future, par comparaison à des épreuves de maintien passif d'informations (Rowe et al., 2000; Volle et al., 2005). En effet, lorsque la consigne requiert la mise en jeu de stratégies exécutives telles que la sélection de la réponse (Rowe et al., 2000), l'organisation du matériel avant l'encodage de l'information (Fletcher et al., 1998), l'implémentation de stratégie pour faciliter la mémoire, le classement temporel (Bor et al., 2003), ou la vérification et l'évaluation des représentations en mémoire à long terme (Dobbins et al., 2002), une activité du CPDL a été systématiquement retrouvée. De plus, les boucles récurrentes qu'entretient le CPDL avec les structures sous corticales lui permettent d'assurer un contrôle sur les informations qui lui sont adressées par l'environnement et favorisent ainsi le modèle du contrôle top-down.

Le cortex préfrontal ventrolatéral mis en évidence dans nos analyses a été également impliqué dans des processus cognitifs eux aussi très divers, incluant des processus de sélection, de comparaison et de jugement mais également de maintien de stimuli en mémoire à court terme (Cohen et al., 1997; Petrides, 1994; Rushworth et al., 1997), ou encore dans la spécification des indices de récupération (Dobbins et al., 2002).

Il a été proposé que l'augmentation de l'activité neuronale dans le cortex préfrontal et notamment à droite, communément observée dans les études en population clinique sur la mémoire de travail, est associée à des performances comportementales plus faibles et représenterait en grande partie les fluctuations transitoires dans le recrutement et la réaffectation des ressources attentionnelles (Hillary et al., 2006).

La fonction précise du cortex pariétal dans les tâches de mémoire de travail semble encore matière à débattre dans la littérature. Il serait impliqué dans une large variété de tâches cognitives. Typiquement, cette région a été décrite comme un buffer pour les attributs perceptifs (Callicott et al., 1999) et ferait partie du stockage phonologique en activant plus spécifiquement le gyrus angulaire et le gyrus supramarginal. Ravizza et son équipe ont pu démontrer que la partie ventrale du gyrus supramarginal supportait l'encodage et le recodage phonologique alors que la partie dorsale répondait à la charge en mémoire à court terme, pour des stimuli verbaux aussi bien que visuels (Ravizza et al., 2004). Dans une étude de Baldo en 2006, les auteurs ont sélectionné des patients avec un AVC sur la base de la localisation de leur lésion : pariétale inférieure (gyrus angulaire et supramarginale) et frontale inférieure (Baldo and Dronkers, 2006). Ils ont testé ces deux groupes sur différentes composantes de la mémoire de travail impliquant les processus de stockage phonologique et de répétition articulatoire. Au total, le groupe avec un infarctus pariétal inférieur a montré une altération du stockage phonologique par comparaison aux patients avec un infarctus frontal inférieur qui lui présentait isolément un trouble de la répétition subvocale.

Enfin, il existe des preuves importantes du rôle du cervelet dans la mise en jeu des fonctions de haut niveau tels que les fonctions exécutives, la mémoire de travail, les fonctions visuo-spatiales et le langage (Chiricozzi et al., 2008; Hayter et al., 2007; Ravizza et al., 2006). Des études anatomiques et fonctionnelles chez l'homme et l'animal ont montré que le cervelet n'est pas uniquement relié aux aires motrices mais reçoit des afférences et projette en retour sur les structures associatives préfrontales et notamment via la partie postérieure du cervelet (Schmahmann, 1996; Schmahmann and Pandya, 1997).

4. Plasticité cérébrale des patients VCIND

En accord avec nos hypothèses de base, les patients ont montré des différences d'organisation fonctionnelle par comparaison au groupe contrôle lors de la réalisation de la tâche. Ces

différences allaient dans le sens d'une activation plus importante du gyrus frontal inférieur triangulaire et operculaire gauche chez le groupe patient alors qu'une activité plus importante du gyrus pariétal inférieur et supérieur gauche ainsi que du gyrus angulaire gauche étaient visible chez le groupe contrôle AIT. Ces données attestent d'un recrutement spécifique chez les patients des régions sous tendant le mécanisme de récapitulation articulatoire dans le but de rafraichir la trace mnésique et ainsi de mieux traiter le flux d'informations imposé par la tâche du 2 Back. Néanmoins et au vu des différences comportementales significatives entre les groupes, il semblerait que le sur-engagement de l'aire Broca n'ait pas été suffisant pour atteindre les performances des sujets contrôles. De la même façon, le stock phonologique mobilisé en amont pourrait être déjà saturé pour permettre l'intégration des nouvelles informations. L'augmentation de n back n'accroît pas seulement la demande sur les processus de contrôle cognitif mais aussi le délai pendant lequel le matériel doit être maintenu. A l'inverse, les sujets contrôles ont présenté une activation spécifique et significativement plus importante des régions cérébrales postérieures dédiées au stockage phonologique de l'information afin de potentialiser leurs capacités. Ces résultats témoignent d'un engagement spécifique des régions cérébrales antérieures chez le groupe AVC pour essayer d'améliorer l'efficacité du système alors que les sujets contrôles mobilisent davantage les régions cérébrales postérieures.

L'implication du cortex cingulaire dans les tâches cognitives de haut niveau a été soulignée dans de nombreuses recherches, impliquant principalement le contrôle exécutif, la modulation de l'attention, les comportements émotionnels et la détection des erreurs. Des auteurs ont suggéré que l'activité du cortex cingulaire antérieur refléterait davantage l'évaluation de la réponse sélectionnée que des processus de gestion de conflits ou de sélection d'une stratégie (Carter et al., 2000; Gehring and Fencsik, 2001; Swick and Turken, 2002) et serait sensible aux coût cognitif engagé par une tâche (Jonides et al., 1997; McMillan et al., 2007; Owen et al., 2005). Dès lors, il n'est pas étonnant d'observer dans notre groupe de patients une corrélation positive entre le pourcentage de bonnes réponses ou le temps de réaction à la tâche du 2 Back et l'activité de cette structure. Quant aux relations observées entre les variables comportementales et le

noyau caudé, deux hypothèses peuvent être soulevées. L'implication de cette structure pourrait s'expliquer d'une part par une contribution non spécifique aux fonctions cognitives supérieures via des processus attentionnels et de contrôle cognitif. Une autre explication serait d'impliquer ce noyau dans les processus d'estimation temporelle. On sait aujourd'hui qu'il existe un ensemble de boucles parallèles connectant le cortex frontal aux ganglions de la base. Dans le cas de la mémoire de travail comme de l'estimation temporelle, ces boucles fronto-striatales seraient fortement impliquées. Une caractéristique importante de la tâche de N-Back tient à sa sélectivité, c'est-à-dire qu'il doit y avoir une façon de déterminer quand mettre à jour la représentation en mémoire tout en maintenant d'autres représentations actives. Franck et al., en 2001 ont développé un modèle computationnel, après avoir proposé une tâche de type N-Back à des sujets. Ils ont suggéré que les projections du cortex préfrontal vers le striatum auraient pour but de signaler au système quelles sont les représentations qui doivent être mises à jour (Frank et al., 2001). Cette dernière hypothèse pourrait expliquer la corrélation négative retrouvée chez les patients entre les temps de réaction à la tâche du 2 Back et les activations cérébrales au contraste 2>0 Back mais également la corrélation positive entre ce dernier contraste et les pourcentages de bonnes réponses. La corrélation positive retrouvée à droite chez le groupe contrôle entre les temps de réaction et le gyrus frontal inférieur triangulaire et operculaire droit pourrait refléter un shifting attentionnel des représentations internes d'un item à un autre, ce qui pourrait préférentiellement impliquer l'hémisphère droit. Une autre hypothèse serait que les sujets contrôles utiliseraient également des stratégies d'imagerie visuelle via le mécanisme de récapitulation spatiale qui permettrait de réintroduire l'information dans le stock visuel.

Au total, cette seconde étude a étayé les mécanismes de plasticité cérébrale après un premier AVC ischémique. Nous avons pu observer des différences entre nos deux groupes de sujets sur la réorganisation des réseaux fonctionnels impliqués dans une tâche de mémoire de travail verbale. Les patients ont montré des activations antérieures plus marquées à la tâche de N-Back

alors qu'elles étaient postérieures chez le groupe contrôle. D'autre part, cette seconde étude nous a permis d'accéder à une meilleure définition du Vascular Cognitive Impairment No Dementia. Nous avons pu préciser la sévérité de l'atteinte neuropsychologique et déterminer le rôle des facteurs de risque cardio-vasculaire et des anomalies de la substance sur la cognition mais également confirmer l'existence d'une altération cognitive multidomaine.

Ces résultats restent à confirmer via le recrutement de nouveaux sujets contrôles AIT.

Il s'agit dans la prochaine étude de montrer comment certaines approches médicamenteuse et non médicamenteuse pourraient potentialiser le fonctionnement cognitif des patients VCIND.

ETUDE 3 : EVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA GALANTAMINE VERSUS PLACEBO ASSOCIÉE À UNE REVALIDATION NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE COGNITIF APRÈS UN PREMIER INFARCTUS CÉRÉBRAL : ÉTUDE EN NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE

Cette étude est en cours, tous les patients n'ont pas été inclus et l'aveugle n'a pas été levé. Nous nous intéresserons dans ce travail à évaluer l'impact d'une revalidation cognitive chez des patients victimes d'un premier infarctus cérébral.

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ÉTUDE

Les troubles exécutifs, mnésiques, l'apathie ou encore la dépression post-AVC font référence à la notion de «post-stroke cognitive impairment», appartenant à la classe du VCI (Oksala et al., 2009). Il est à présent reconnu que celles-ci peuvent conduire à des difficultés d'adaptation professionnelle, sociale et familiale (Cicerone and Giacino, 1992; Hommel et al., 2009). Une étude de 2009 rappelle que la fréquence du retour au travail est de 35% à un an d'un premier infarctus cérébral (Busch et al., 2009). Très récemment l'équipe de Schaapsmeeders a rapporté que près de 50% de jeunes patients continuent de présenter une altération cognitive 11 ans après leur premier infarctus cérébral (Schaapsmeeders et al., 2013).

La revalidation des troubles cognitifs constitue actuellement un domaine peu développé (cf. Partie IV, paragraphe 1 page 62). La prise en charge des patients repose principalement sur des interventions de nature neuropsychologique empirique. Les résultats obtenus restent insatisfaisants et les prises en charge proposées sont peu spécifiques et mènent trop rarement à un transfert sur les activités de vie quotidienne (Cicerone and Giacino, 1992). Néanmoins, des

études, utilisant une méthodologie rigoureuse ont montré un effet positif de la revalidation neuropsychologique quand elle est spécifique et adaptée à la plainte du patient (Duval et al., 2008; Turner-Stokes et al., 2005a; Vallat et al., 2005b).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (cf. Partie IV, paragraphe 2 page 64). Les similarités physiopathologiques entre la MA et la VaD ont conduit à évaluer ce traitement chez les patients souffrant de démence vasculaire. De nombreux essais thérapeutiques utilisant le donépézil (Roman et al., 2005), la rivastigmine (Ballard et al., 2008) ou encore la galantamine (Auchus et al., 2007; Erkinjuntti et al., 2002) ont mis en exergue une amélioration des performances à l'épreuve ADAS-Cog ou V-ADAS-Cog mais sans effet correspondant sur l'impression global, les résultats comportementaux et fonctionnels. Dans l'ensemble, il semblerait que les traitements par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent avoir un effet positif mais modeste sur la cognition après un infarctus cérébral (Kavirajan and Schneider, 2007). En terme de délai, cet effet semble être significatif assez rapidement après le début du traitement (12 semaines, Auchus et al 2007) et persister. D'autres études tendent à suggérer qu'une revalidation combinée à un traitement pharmacologique peut potentialiser l'effet de chacune des approches (Berthier et al., 2009; Chollet et al., 2011; Walker-Batson et al., 1995).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à prendre en charge de façon combinée et spécifique ces patients, qui bien qu'ayant retrouvé une autonomie fonctionnelle satisfaisante 3 mois après un premier infarctus cérébral, présentent des altérations cognitives et n'arrivent pas à retourner à leur vie antérieure. C'est ce que nous proposons de faire dans cette étude en combinant une prise en charge pharmacologique de 12 semaines à une prise en charge en remédiation cognitive de 6 semaines. Nous avons utilisé l'IRM fonctionnelle comme critère de jugement principal. Cette dernière a été couplée à des examens cliniques, réalisés avant toute prise en charge pharmacologique et rééducative, à 6 semaines de la prise de médicament et à 12

semaines après le début des prises en charge pharmacologique et rééducative. Les patients ont été revus à 8 semaines de la fin des traitements. La participation de chaque sujet dans l'étude a été de 20 semaines.

Les patients inclus dans cette étude ont également participé à l'étude 2.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but principal de cette étude sera d'évaluer l'impact d'un traitement par inhibiteur de l'acétylcholine estérase (galantamine) versus placebo associée à une revalidation cognitive sur des cartes d'activations cérébrales chez des patients porteurs d'un trouble cognitif en phase post-aiguë d'un infarctus cérébral.

La levée d'aveugle n'a été pas été réalisée. A ce stade de l'étude, l'objectif principal a été d'étudier l'impact d'une revalidation cognitive sur des cartes d'activations cérébrales chez des patients porteurs d'un trouble cognitif en phase post-aiguë d'un infarctus cérébral.

Les buts secondaires ont été de : i) évaluer l'évolution des performances cognitives et comportementales avant et après la prise en charge, ii) évaluer le retentissement de cette prise en charge sur la qualité de vie des patients, iii) évaluer le retentissement à long terme de cette prise en charge.

Nous avons fait les hypothèses que la revalidation cognitive associée au traitement par galantamine aurait pour effet de i, focaliser l'activité cérébrale en IRMf; ii, d'améliorer le fonctionnement cognitif dans le domaine pris en charge; iii, d'améliorer le fonctionnement des habilités cognitives non entraînées; iv, et d'améliorer la qualité de vie des patients.

3. *POPULATION ET MÉTHODE*

Nous avons recruté des patients victimes d'un premier infarctus cérébral, ayant récupéré à 3 mois une autonomie fonctionnelle satisfaisante mais gardant des séquelles cognitives. Il s'agit d'une étude monocentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée, comparant deux groupes parallèles. **Un amendement a été déposé auprès du Comité de Protection des Personnes et de l'Afssaps afin d'augmenter la période d'inclusion de l'étude, qui initialement se terminait en juillet 2013. L'amendement a été accepté le 10/05/2013, nous permettant ainsi de poursuivre l'étude.**

3.1. **Population étudiée**

Les sujets potentiellement incluables dans notre étude ont été informés du protocole de recherche durant leur hospitalisation à la phase aigüe de l'infarctus cérébral (service de Neurologie Vasculaire du Professeur F. Chollet, Pôle Neurosciences, CHU de Toulouse Purpan, France). C'est dans notre pratique clinique d'organiser, pour chaque patient sorti de l'hôpital, une visite externe post-infarctus à notre consultation à 3 mois de l'épisode vasculaire (Clinique Neuro Vasculaire, Professeur F. Chollet). Durant cette consultation, les patients ont été vus par un neurologue et ont été une fois de plus informés de l'étude. Si le patient était éligible et souhaitait participer, une information complète lui a été donnée.

Un schéma du recrutement des participants est donné page 124.

3.1.1. *Critères d'éligibilité*

Critères d'inclusion

- Obtention du consentement éclairé écrit du patient,
- Age : 18-70 ans,

- Premier infarctus cérébral symptomatique,
- Lésion cérébrale objectivée en IRM de diffusion à la phase aiguë compatible avec un infarctus cérébral ischémique récent,
- Absence de détérioration cognitive avant l'infarctus cérébral : IQ-Code ≤ 3.4 (Jorm, 1994),
- Plainte cognitive (attentionnelle, exécutive et/ou mnésique) détaillée du patient ou de l'entourage,
- Patient présentant un trouble cognitif (critères du VCIND : altération cognitive à plus de deux tests mesurant une même fonction cognitive, avec des performances strictement inférieures à -2 déviation standard en fonction des normes établies ; sans que les critères de démence du DSM IV ne soit remplis),
- Absence d'hospitalisation pour pathologie cardio-vasculaire depuis la phase aiguë de l'événement qualifiant,
- NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) < 6 (Brott et al., 1989),
- mRs (modified Rankin Scale) < 4 (Van Swieten et al., 1988),
- Absence d'aphasie, d'apraxie et de négligence sévère objectivée par les tests suivants lors de l'examen neuropsychologique de pré-inclusion : langage (D0 80 (Deloche and Hannequin, 1997b), MT 86 (Nespoulous et al., 1992)), praxies idéatoires et idéomotrices (test de Mahieux) (Mahieux-Laurent et al., 2009), négligence (test des cloches (Gauthier et al., 1989)),
- Patient non précédemment traité par anticholinestérasiques à action centrale ou mémantine quelle que soit la durée du traitement et la date de prescription,
- Capacités visuelles, auditives (appareillage autorisé) et expression orale ou écrite suffisantes pour la réalisation convenable des tests neuropsychologiques.

Critères de non inclusion

- Sujet présentant une contre-indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrysmes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes),
- Allergie ou intolérance connue aux anticholinestérasiques ou à leurs excipients,
- Dépression,
- Maladie générale évolutive,
- Maladie neurologique évolutive entraînant une altération cognitive (sclérose en plaques, maladie de Parkinson...),
- Pathologie endocrinienne cliniquement significative,

- Patient présentant une rétention urinaire ou ayant subi récemment une intervention chirurgicale au niveau de la vessie,
- Patient présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament,
- Patient présentant une insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh > 9),
- Patient présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min),
- Patient présentant à la fois une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale significatives,
- Patient présentant un dysfonctionnement sinusal ou un autre trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire recevant un traitement concomitant par des médicaments ralentissant significativement la fréquence cardiaque, tels la digoxine et les bêtabloquants, ou chez les patients avec des troubles électrolytiques non corrigés (par exemple, hyperkaliémie, hypokaliémie),
- Période immédiatement post-infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire de survenue récente, bloc de branche de second degré ou d'un degré supérieur, angor instable ou insuffisance cardiaque congestive, en particulier NYHA groupe III-IV,
- Patient ayant une obstruction gastro-intestinale ou ayant récemment subi une intervention chirurgicale au niveau gastro-intestinal,
- Patient recevant d'autres agents cholinomimétiques (tels que l'ambéniomium, le donépézil, la néostigmine, la pyridostigmine, la rivastigmine ou la pilocarpine administrée par voie systémique),
- Femme allaitante, Femmes en âge de procréer sans contraception (au préalable, une question sur ce sujet sera posée par le neurologue référent lors de l'inclusion du patient), Grossesse connue ou suspectée, confirmée par un test urinaire de grossesse réalisé avant l'inclusion.
- Intoxication éthylique chronique, toxicomanie,
- Affection psychiatrique évolutive,
- Patient devant avoir une intervention chirurgicale durant la participation à l'étude
- Patient ne pouvant pas arrêter tous les traitements interdits pour ce projet au moins 2 mois avant l'inclusion (sauf si indiqué différemment),
- Niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neuropsychologique,
- Patient placé sous sauvegarde de justice ou sous un autre régime de protection.

Critères d'exclusion

- Patient devant prendre en cours de l'étude un des traitements non autorisés dans ce protocole,
- Découverte au cours de l'étude d'une intolérance au traitement et/ou à la procédure de la recherche,
- Patient recevant des traitements concomitants ne respectant pas les conditions décrites dans le protocole,
- Si une grossesse est déclarée au cours de la participation à l'étude, l'insu sera levée et la patiente sera orientée vers une consultation spécialisée.

3.1.2. Randomisation

La randomisation a été effectuée par la pharmacie de l'hôpital Purpan sous la responsabilité du Dr Florent Puisset (Pharmacie centrale). Une liste numérotée indique, pour chaque numéro, le nom du traitement correspondant tiré au sort. La randomisation a été réalisée à l'aide de tables de permutations à deux éléments par bloc de 6. Elle est conservée de manière confidentielle à la Pharmacie de l'hôpital de Purpan, Toulouse. **La levée d'insu ne s'effectuera qu'à la fin de l'étude c'est-à-dire après l'inclusion de 30 participants.**

3.2. Protocole expérimental

3.1. Examen de Screening

Si le patient était éligible (bonne récupération fonctionnelle : NIH<6, mRs<4) et souhaitait participer, une information complète lui a été donnée. Les patients disposés à participer ont été vus la semaine suivante de la consultation à 3 mois pour un bilan de pré-inclusion. Le but de cette évaluation était double. Il s'agissait d'une part d'exclure les sujets trop aphasiques, apraxiques ou agnosiques (critère de non inclusion) mais également de sélectionner les patients

présentant un trouble cognitif (critères de VCIND) associée à une plainte cognitive. Avant cette évaluation, un consentement éclairé a été signé par le patient.

- **Evaluation d'une aphasie, apraxie, agnosie, négligence spatiale unilatérale**

La recherche d'aphasie, d'agnosie et/ou de négligence sévère rendant l'évaluation neuropsychologique impossible au troisième mois a été contrôlée avec les tests suivants : langage [D0 80 (Deloche and Hannequin, 1997b); MT86 (Nespoulous et al., 1992)]; praxies idéomotrices et idéatoires (test de Mahieux), négligence (Test des cloches (Gauthier et al., 1989)).

- **La sélection des patients souffrant d'un VCIND s'est faite sur :**

- *Plainte cognitive*
 - Auto-questionnaire de l'attention (QAA) (Coyette et al., 1999)
 - Auto-questionnaire de la mémoire (QAM) (Van der Linden et al., 1989)
 - Auto-questionnaire du fonctionnement exécutif (DEX) (Burgess et al., 1998)
- *Fonctions exécutives*
 - Empans de chiffres auditivo-verbaux (Wechsler, 1997)
 - Empans de chiffres visuo-spatiaux (Wechsler, 2001)
 - Trail Making Test (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Test du Code (Wechsler, 1997)
 - Stroop (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Modified Card Sorting Test (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Fluence verbale sémantique et phonémique (Cardebat et al., 2003)
- *Attention*
 - TEA, attention divisée (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - Test du D2 (Brickenkamp and Zillmer, 1998)
- *Mémoire*
 - RL/RI-16 items (Van der Linden et al., 2004b)
 - DSM 48 (Barbeau et al., 2004)
- *Evaluation psycho-comportementale*
 - Echelle de dépression (Beck et al., 1996)

Seuls les patients présentant une plainte cognitive (personnelle et/ou de l'entourage) et une altération cognitive objectivée lors du bilan cognitif de pré-inclusion ont été éligibles. Un patient a été considéré comme VCIND s'il présentait une altération cognitive à plus de deux tests mesurant une même fonction cognitive, avec des performances strictement inférieures à -2 déviation standard en fonction des normes établies sans que les critères de démence du DSM IV ne soit remplis.

Seuls les patients satisfaisants les critères d'inclusion et d'exclusion, détaillés ci-dessus, ont été randomisés dans l'étude dans un des deux groupes.

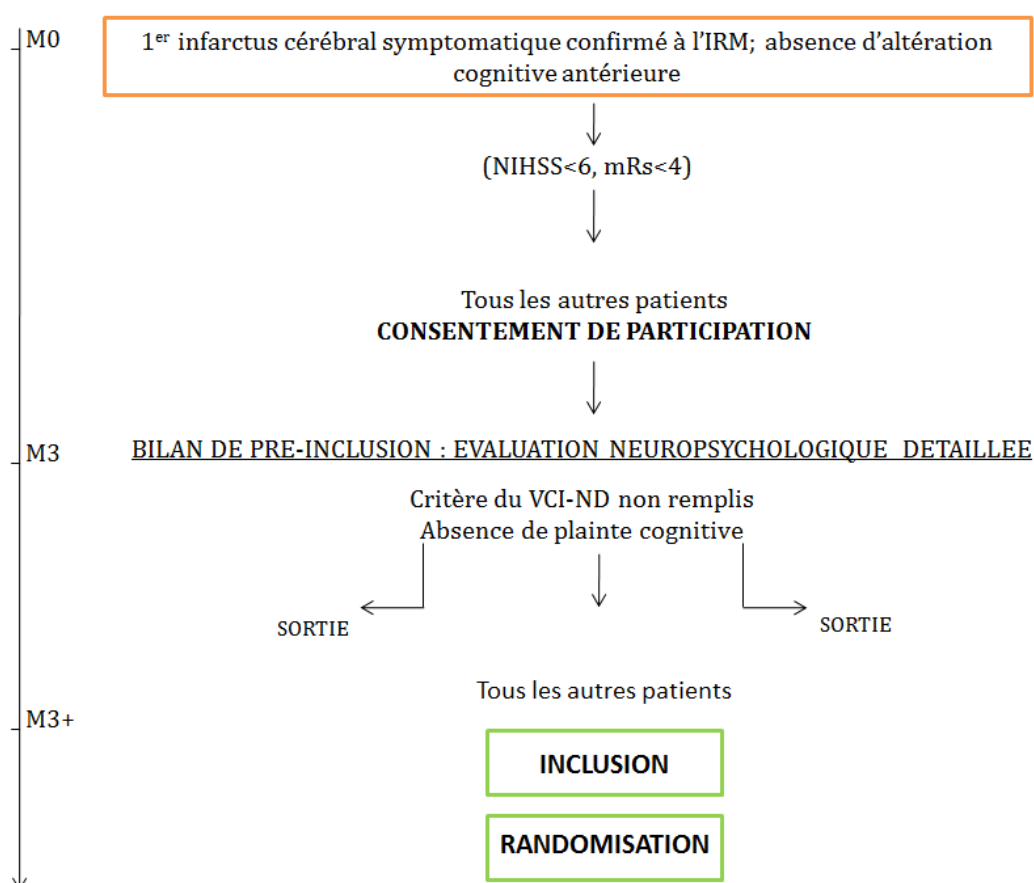


FIGURE 24 : MODE DE RECRUTEMENT DES PATIENTS

3.2. Evaluation expérimentale

Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'examens neurologique, neuropsychologique et d'imagerie qui ont été identiques entre tous les patients. Les examens cliniques se sont déroulés lors de consultation externe au sein du service de Neurologie (CHU Purpan, pavillon Riser). Les examens d'imagerie se sont déroulés sur la machine IRM 3Tesla sur le site de l'Institut des Sciences du Cerveau de Toulouse. La participation d'un sujet dans l'étude a été de 20 semaines.

Chaque patient a bénéficié dans les 12 semaines suivant l'inclusion de :

- la prise du traitement (GAL) durant 12 semaines, à 8 mg LP puis à 16 mg LP, ou du placebo durant 12 semaines. Le placebo avait la même apparence (taille, forme, goût, couleur) que le traitement à l'étude.

ET

- de 18 séances de revalidation cognitive réparties sur 6 semaines (3x1heure/semaine), en plus des 6 visites d'évaluation (1 visite d'inclusion et 5 visites d'évaluations) décrites ci-dessous.

Un schéma résumant le déroulement de l'étude est donné à la fin du paragraphe page 131 (Figure 25).

→ Evaluation 1 (E1, semaine 0)

Avant toute intervention pharmacologique et cognitive, les patients ont bénéficié, dans les jours suivants la visite d'inclusion, d'une évaluation neurologique et neuropsychologique complémentaire et d'une IRM structurale et fonctionnelle. **Ces trois examens ont constitué la ligne de base de l'étude.**

- **L'évaluation neurologique** a été basée sur un examen clinique général et neurologique. Celui-ci comprenait une évaluation clinique de l'existence d'une des altérations neurologiques suivantes :
 - Syndrome pyramidal/ Déficit moteur
 - Déficit sensitif
 - Syndrome extrapyramidal
 - Nerfs crâniens
 - Syndrome cérébelleux
 - Hémianopsie latérale homonyme
 - Marche

- **Electrocardiogramme** : sur cet examen il a été recherché des signes électriques contre-indiquant l'utilisation d'un traitement par galantamine : bradycardie <50 battement par minutes, dysfonctionnement sinusal, trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire. Cet examen a été réalisé lors de chaque rencontre avec le neurologue.

- **L'évaluation neuropsychologique** a été basée sur l'évaluation des fonctions cognitives, comportementales et globales. Les épreuves ont été sélectionnées afin d'éviter tout effet test-retest. Toutes les évaluations neuropsychologiques ont été effectuées par un examinateur en aveugle du groupe de revalidation cognitive.
 - *Fonctions exécutives*
 - Fluences verbales phonémiques et sémantique (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Tour de Londres (Shallice, 1982)
 - Test du Stroop (Godefroy and GREFEX, 2008)
 - Empans de chiffres auditivo-verbaux envers (Wechsler, 1997)
 - TEA, Flexibilité mentale (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - *Attention*
 - TEA, Alerte phasique (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - TEA, Attention divisée (Zimmermann and Fimm, 1994)
 - *Mémoire*
 - Buschke 15 (Van der Linden et al., 2004a)

- CANTAB, Spatial Recognition Memory (Cognition, 1996)
- CANTAB, Pattern Recognition Memory (Cognition, 1996)
- *Evaluation psycho-comportementale*
 - Echelle de dépression (Beck et al., 1996)
 - Echelle d'anxiété (Spielberger et al., 1983)
 - Echelle de motivation (Starkstein et al., 1993a)
- *Evaluation globale*
 - Echelle de qualité de vie, MOS-SF 36 (Ware Jr and Sherbourne, 1992)

• **L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle et structurale**

- IRM structurale : elle a été composée de deux séquences d'acquisition :

	Mode	Technique	Temps Echo (ms)	Temps Répétition (ms)	Résolution (mm)	FOV (mm)	Durée (min)
T1	3D	EG (TFE)	3.7	8.1	1x1x1	240x240x160	4,59'
FLAIR	3D	IR	337	8000	1x1x1	220x220x160	6,48'

- IRM fonctionnelle : le but a été d'activer le réseau neuronal de la mémoire de travail en demandant aux sujets allongés dans la machine d'IRM de réaliser une tâche de N-Back. Des images ont alors été acquises et un signal reflétant l'activité synaptique par l'intermédiaire de l'estimation du débit sanguin cérébral a été enregistré (signal BOLD).

	Mode	Technique	Temps Echo (ms)	Temps Répétition (ms)	Résolution (mm)	FOV (mm)	Durée (min)
EPI	2D	FE EPI	35	2000 (200 volumes)	3x3x4	230x230x124	21,30'

La tâche d'activation proposée (Tâche de N-Back) a été identique à celle réalisée dans l'étude précédente et s'est déroulée dans les mêmes conditions. Pour plus de détails sur

la tâche se référer à la page 95 Figure 14. La durée totale de la tâche de N-Back a été de 21 minutes et 30 secondes. Tous les sujets de l'étude ont été entraînés pendant 5 minutes à une tâche de N-Back sur ordinateur, utilisant le même matériel verbal, à partir du logiciel Présentation, avant de la réaliser dans l'IRM.

A la fin de E1, l'investigateur remettait au patient un flacon de 26 gélules de galantamine LP 8mg/placebo. La posologie a été de : une gélule de galantamine 8mg LP / placebo de galantamine (GAL/P-GAL) en une prise le matin pendant 3 semaines. Les patients ont été informés à nouveau des potentiels effets indésirables liés au traitement de l'étude. Le placebo avait la même apparence (taille, forme, goût, couleur) que le traitement à l'étude.

A chaque visite, la tolérance et la compliance au traitement ont été évalués par le médecin investigateur.

→ Evaluation 2 (E2, semaine 3)

Une visite à 3 semaines du début de la prise en charge médicamenteuse a été effectuée avec le neurologue lors d'un examen clinique général. En cas de bonne tolérance, la posologie a été augmentée à deux gélules de galantamine LP 8 mg/ placebo en 1 prise le matin. Sur appréciation médicale de l'investigateur, si la tolérance n'était pas suffisante, le patient a été laissé à 8 LP mg/j. Si la tolérance était mauvaise (arrêt du traitement pendant les 3 premières semaines, effets indésirables graves liés au traitement ou à la procédure de la recherche), le sujet a été sorti de l'essai. En fin de visite, l'investigateur a remis au patient deux flacons de 26 gélules de galantamine 8mg LP/placebo.

→ Evaluation 3 (E3, semaine 6)

Une évaluation neurologique et une évaluation neuropsychologique (E3) ont été réalisées à 6 semaines de la prise du traitement. L'évaluation neurologique et neuropsychologique

respectivement de 30 et 90 minutes, ont été strictement identiques à celles réalisées à E1. Un examen d'IRM fonctionnelle a été réalisé dans les mêmes conditions qu'en E1. En fin de visite, l'investigateur a remis au patient quatre flacons de 26 gélules de galantamine 8mg LP/placebo.

→ **PRC : Visites 1 à 18 (semaine 6 à 12)**

Ces visites ont été destinées au Programme de Revalidation Cognitive. Chaque patient a bénéficié de 18 séances réparties sur 6 semaines. La durée d'une séance a été fixée à 60 minutes.

Le PRC a été individualisé et spécifique à chaque patient. Ce programme a été développé en deux temps. Dans un premier temps, la rééducation cognitive était constituée d'une série d'exercices neuropsychologiques spécifiques aux fonctions cognitives déficitaires. Des épreuves « papier-crayon » et informatisées ont été proposées. Avant chaque début d'exercice, des informations sur les stratégies existantes pour optimiser le fonctionnement de la fonction cognitive altérée ont été données au patient, lui permettant un apprentissage des stratégies de « réorganisation-facilitation ». Le sujet a bénéficié régulièrement de feed back du rééducateur avec une analyse immédiate et la critique on line de ses performances, ainsi que d'une discussion sur l'utilisation correcte des stratégies. En cas d'échec, le patient et le rééducateur ont essayé ensemble de comprendre pourquoi une erreur s'était produite et le cas échéant, les stratégies ont été réexpliquées.

Dans un deuxième temps, la rééducation a été écologique. Le but a été de se rapprocher au plus près des difficultés rencontrées au quotidien avec des épreuves de mise en situations réelles. En accord avec les demandes du patient, l'examineur a orienté sa rééducation et a proposé des tâches imitant son quotidien. Il pouvait s'agir d'exercices d'entraînement à la planification d'une journée de travail ou encore de la création d'aides externes, d'aides prothétiques, qui pouvaient faciliter son quotidien. Cette méthode de rééducation cognitive a été basée sur celles développées récemment dans la littérature.

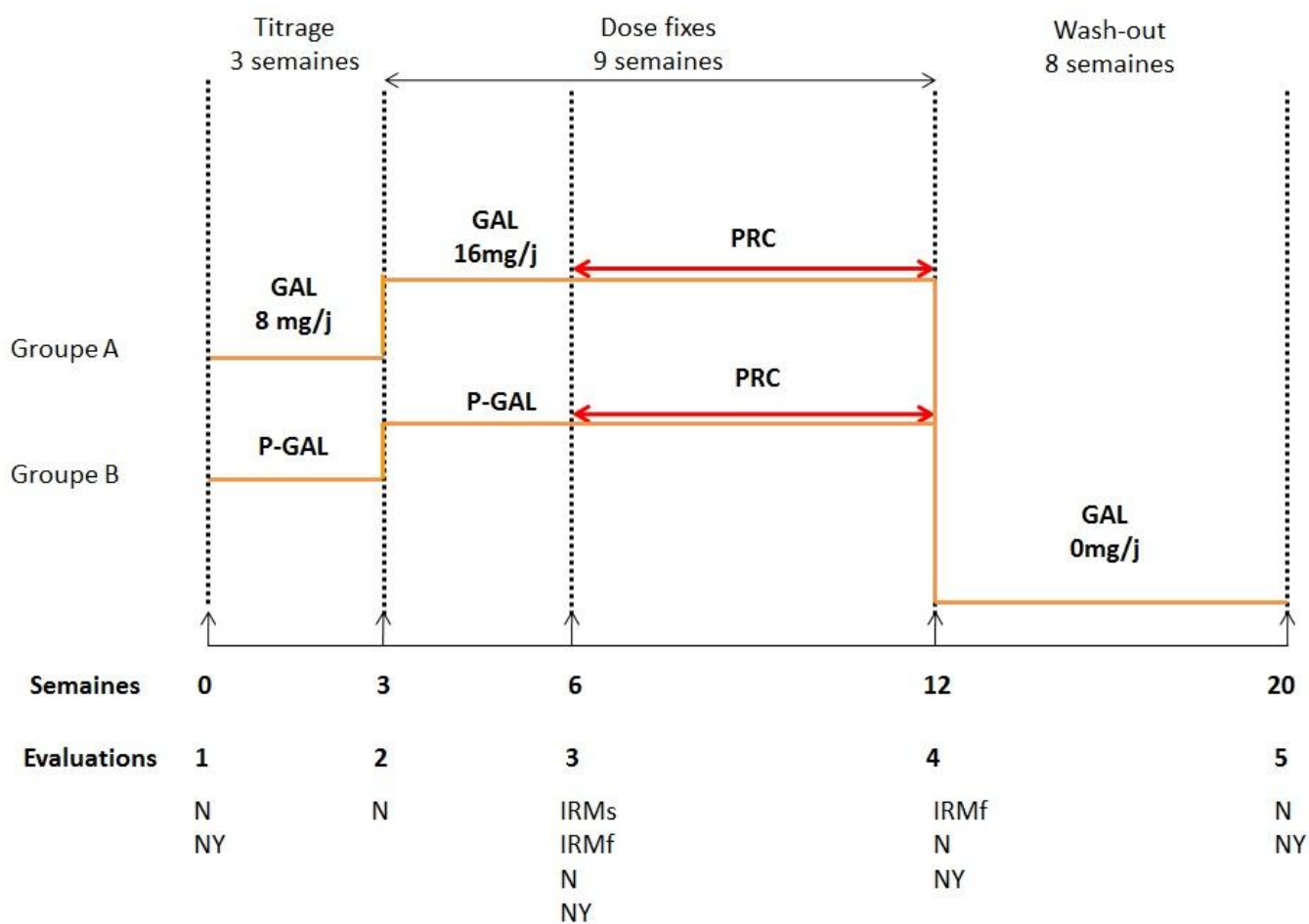
→ **Evaluation 4 (E4, semaine 12)**

La troisième IRMf a été effectuée à cette visite. La même tâche d'activation a été demandée aux sujets qu'en E1 et E3. Une quatrième évaluation neurologique et une troisième neuropsychologique ont été réalisées 12 semaines après le début de la prise en charge médicamenteuse. L'évaluation neuropsychologique a été strictement identique à celles réalisées à E1 et E3. Le patient a rencontré le neurologue pour une visite de suivi. Il s'est assuré de l'absence d'événement indésirable. Le traitement pharmacologique a été interrompu à l'issue de cette visite.

→ **Evaluation 5 (E5, semaine 20)**

Enfin, les patients ont bénéficié d'une dernière évaluation neurologique et neuropsychologique à distance de toute intervention. Ces évaluations identiques à E1, E3 et E4 ont permis d'appréhender les effets à long terme de la prise en charge.

Cette visite constituait la dernière de l'étude. Les patients ont été ré-adressés au neurologue référent pour le suivi classique de la pathologie neurovasculaire.



GAL, galantamine; P-GAL, Placebo-Galantamine; PRC, Programme de Revalidation Cognitive; N, examen Neurologique; NY, examen Neuropsychologique; IRMs, Imagerie par Résonance Magnétique structurale; IRMf, Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

FIGURE 25 : DEROULEMENT DE L'ETUDE

3.3. Analyse du critère de jugement principal

Les images d'activation obtenues en IRM pour chaque patient ont été normalisées et lissées selon un filtre gaussien (8x8x8 mm) grâce au logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8) Wellcome Department of Cognitive Neurology, university College, London, UK) implémenté dans MATLAB, version 7.13, 2011b (MathWorks, Natick, Massachusetts). Grace à ce logiciel, les cartes d'activations du contraste 2>0 Back ont été comparées voxel à voxel aux trois différentes visites (E1, E3 et E4) au seuil de $p < .001$ (non corrigé) significatif au niveau des clusters.

1. ANOVA, Analyse Intragroupe

Nous avons conduit une analyse factorielle sur les contrastes 2>0 Back afin de déterminer l'effet session (E1, E3 et E4).

2. T-test pour groupe apparié, Analyse Intragroupe

Nous avons comparé l'évolution des cartes d'activations deux à deux sur le contraste 2>0 Back, au vue de l'introduction de variables spécifiques entre E1 et E3 (E1-E3 : introduction de la galantamine vs placebo) et entre E3 et E4 (E3-E4 : introduction d'un programme de remédiation cognitive). Nous avons également comparé les cartes d'activations entre E1 et E4 (E1-E4 : avant toutes prises en charge vs après toutes prises en charge) afin d'objectiver l'effet combiné des deux approches.

Au vu de l'hétérogénéité des lésions cérébrales des patients inclus, de leurs conséquences spécifiques sur le fonctionnement cognitif et du programme de remédiation cognitive lui aussi spécifique à chaque patient, nous nous attendons à une hétérogénéité dans la modulation des réseaux fonctionnels chez les sujets.

3. Cartes probabilistes, Analyse au niveau individuel

Les analyses précédentes se sont intéressées principalement à l'homogénéité des zones activées. Dans cette présente analyse, nous avons exploré l'hétérogénéité des zones activées à travers les sujets. Les résultats ont été explorés d'une manière un peu moins classique. En effet, nous avons déterminé des cartes d'activations du contraste 2>0 Back ($p < .001$ non corrigé) pour chaque individu. Ces 42 cartes d'activation (14 sujets x 3 IRMf) ont ensuite été binarisées et moyennées. Cette technique a permis de définir des masques binaires de chaque volume, en mettant 1 aux voxels dont l'intensité du signal était supérieur à 1 et 0 aux voxels dont l'intensité du signal était

inférieur à 1. Ainsi, nous avons calculé les cartes de présence d'activations aux différents temps d'évaluation qui ont permis de représenter la probabilité qu'au moins 2 sujets activent ou n'activent plus un même voxel sur le contraste $2>0$ Back. Ces cartes de présence ont également été générées pour observer la probabilité qu'au moins 3 sujets activent ou n'activent plus un même voxel. Ces cartes de présence représentent pour le contraste $2>0$ Back la présence d'une activation pour les différences entre E1 et E3 ($E1>E3$, $E1<E3$) et entre E3 et E4 ($E3>E4$, $E3<E4$). Elles ont ensuite été projetées sur un template T1 sous MRICron. Pour obtenir une carte où la probabilité d'activation correspondait à au moins deux patients, il suffisait d'imposer un seuil à 14% (2/14 patients) ou à 21 % (3/14 patients) si les cartes de présence étaient regardées pour une activation minimale de 3 patients.

4. Evolution du signal BOLD au niveau individuel

Pour les raisons que nous venons de détailler ci-dessus, nous avons souhaité dans une dernière analyse objectiver de manière plus visuelle l'évolution individuelle de chaque patient. Nous avons ainsi mené une analyse sur les cartes d'activation obtenues au contraste $2>0$ back entre les différents sessions d'évaluation ($E3$ vs $E1$, $E4$ vs $E3$). Pour cette analyse, 42 cartes d'activation au contraste $2>0$ back ont été générées au seuil de $p<0.05$ avec correction FWE (Family Wise Error) sur les 3 examens d'imagerie ($E1$, $E3$ et $E4$) et ont ensuite été binarisées. Il suffisait ensuite de projeter pour chaque patient sur un template T1 sous MRICron, la carte d'activation binarisée correspondant au contraste $2>0$ back $E1>E3$, puis d'ajouter en overlay la carte binarisée $E1<E3$ et enfin d'ajouter en overlay la carte représentant le recouvrement entre $E1$ et $E3$. Ainsi nous pouvions visualiser au niveau individuel, les voxels qui s'activaient, ceux qui ne s'activaient plus et ceux qui restaient constants entre deux examens IRMf. Dès lors, il était possible de quantifier le nombre de voxels activés, non activés et constants et ainsi déterminer au niveau individuel l'évolution du signal BOLD.

3.4. Critères Secondaires

- Analyse Intragroupe

1. Les données comportementales en IRMf et les données neuropsychologiques ont été comparées sur des analyses distinctes avec une ANOVA à un facteur en mesures répétées. Le seuil de $p < .05$ a été utilisé pour justifier de la significativité des résultats.
2. Comme pour l'analyse des images fonctionnelles, il semblait indispensable de comparer ces scores deux à deux du fait de l'introduction de variables spécifiques. Pour cela, une seconde analyse intragroupe a été menée entre les 3 lignes de base (E3 vs E1, E4 vs E3 et E4 vs E1) avec le test non paramétrique de Wilcoxon pour variables répétées sur les données comportementales à la tâche de N-Back et sur les données neuropsychologiques. Le seuil de $p < 0.05$ a été utilisé pour justifier de la significativité des résultats.

- Analyse au niveau individuel

Une analyse individuelle a été lancée sur les données neuropsychologiques entre les différents temps d'évaluation avec le test de Wilcoxon pour mesures répétées. Les domaines cognitifs (mémoire, exécutif et attention) étaient constitués respectivement de 5 variables mémoires, 13 variables exécutives et 5 variables attentionnelles. Pour chaque sujet, les domaines cognitifs ont été comparés deux à deux entre E3 et E1, E4 et E3 et E4 et E1. Le sujet étant lui-même son propre contrôle aux différents temps d'évaluation. Le seuil de $p < 0.05$ a été utilisé pour justifier de la significativité des résultats.

Deux des 14 patients inclus n'ont pas encore bénéficié de l'évaluation finale définie par la visite E5 (8 semaines après l'arrêt des prises en charge médicamenteuse et rééducative). Dès lors, les résultats de cette dernière évaluation ne seront pas présentés dans ce document.

4. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

4.1. Patients sélectionnés

Sur les 44 infarctus cérébraux screennés à la phase aigüe, 16 patients ont été inclus. 2 ont interrompu l'essai.

Ces 14 sujets faisaient également partis du groupe de patients de l'étude 2.

Les patients étaient âgés en moyenne de 47.5 ans (± 10.6). Le groupe était composé de 5 femmes et de 9 hommes et le nombre d'années d'étude moyen était de 13 années. Sur le plan des facteurs de risque cardio vasculaire, le tabac était le facteur le plus représenté suivi de la dyslipidémie, de l'hypertension artérielle, du surpoids et enfin du diabète. Conformément à l'IRM de diffusion réalisée à la phase aigüe de l'infarctus cérébral, 6 patients ont présenté une lésion à gauche, 7 à droite et un patient a présenté 1 lésion bilatérale. 9 lésions étaient corticales, 5 sous corticales (Annexe 5).

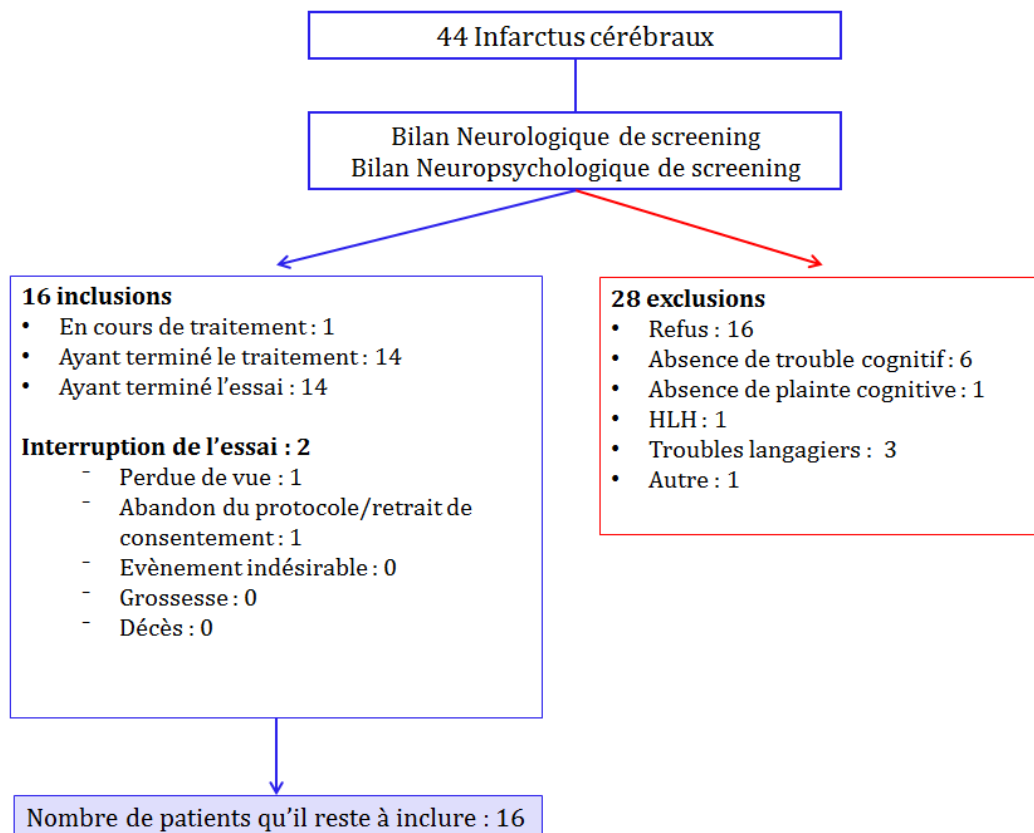


FIGURE 26 : ORGANIGRAMME DU RECRUTEMENT DES PATIENTS

	IC n=14
Jours entre IC et Evaluation	244 (168 ; 101-612)
Age (DS, rang)	47,5 (10,6 ; 24-64)
Sexe	5F/9H
Années études (DS, rang)	13 (3,2 ; 9-20)
NIHSS à l'inclusion	0,4 (0,7 ; 0-2)
mRs à l'inclusion	1,2 (0,8 ; 0-2)
4-IADL	0
FRCV (%)	
HTA	29
Diabète	7
Obésité	14
Tabagisme	64
Dyslipidémie	43
Apnée du sommeil	0
Echelle de Fazekas (/9)	4,1 (2,7 ; 0-9)
Plainte cognitive	
QAA (/260)	86,64 (46,41)
QAM (/315)	110,57 (56,58)
DEX (/80)	25,57 (14,65)
IC, Infarctus Cérébral ; FRCV, Facteur de risque cardio-vasculaire ; QAA, Questionnaire d'auto-évaluation de l'attention, QAM, Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire ; DEX, Dysexecutive Questionnaire.	

TABLEAU 7: CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUE ET CLINIQUE DES PATIENTS INCLUS

4.2. Données fonctionnelles à la tâche de N-Back : analyse intragroupe

A E1, lorsque les patterns d'activités ont été regardés au seuil de $p < 0.001$ sur les clusters, une activité bilatérale a été retrouvée dans le cortex frontal, le cortex temporal supérieur et l'insula, accompagnée d'une activité des ganglions de la base et du thalamus à gauche (cf. Figure 27). Les autres clusters d'activités ont été associés aux régions pariétales, occipitales supérieures et au cervelet à gauche et à droite.

A E3, l'activité cérébrale la plus importante a été observée de façon bilatérale dans le cortex pariétal, occipital et du gyri frontaux supérieurs et inférieurs, d'une activité de l'aire motrice supplémentaire et du gyrus frontal médian droit.

A E4, le cluster le plus important a été représentatif d'une activation pariétale inférieure et supérieure et d'une activation du gyrus angulaire et supramarginale à droite et gauche. Une activation bilatérale du cortex occipital a également été notée ainsi qu'une activation bilatérale du cortex frontal supérieur et frontal médian (plus importante à droite). Pour plus de précision sur les patterns d'activités mis en jeu et leurs coordonnées anatomiques, veuillez-vous référer à l'annexe 6.

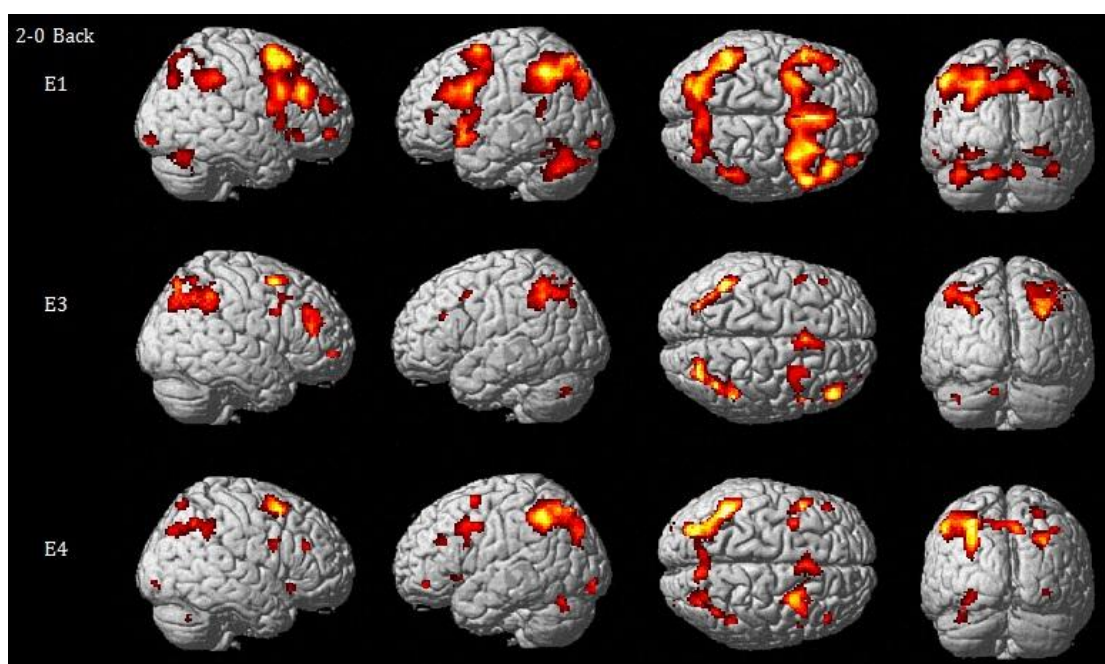


FIGURE 27 : IMAGES MOYENNES AU CONTRASTE 2>0 BACK OBTENUES A E1, E3, E4
 $p < 0.001$, $k > 20$

4.2.1. Comparaison intragroupe : contraste 2>0 Back

- **Analyse factorielle, effet du temps**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le facteur temps.

- **Comparaison deux à deux, effet des prises en charge**

- A E1, les patients ont montré une activation significativement supérieure par comparaison à E3 au niveau du cervelet et du cortex temporal inférieur droit (MNI= 42 -64 -26 ; $k=157$, $T=8.35$,

$p < 0.001$, non corrigé), du cortex occipital médian gauche et supérieur droit, du cuneus, du précuneus, du gyrus lingual, du cortex calcarin et du gyrus cingulaire postérieur à gauche et à droite (MNI= -34 -76 24 ; $k=1131$, $T=8.31$, $p < 0.001$, non corrigé). Un troisième cluster d'activité a été activé à E1 par comparaison à E3 ; il concernait le cortex temporal supérieur et médian gauche (MNI= -56 -48 8 ; $k=219$, $T=6.31$, $p < 0.001$, non corrigé). Une activation du gyrus frontal supérieur droit, du gyrus frontal supérieur médial bilatéral et de l'aire motrice supplémentaire bilatéral a été montrée à E1 par comparaison à E3 (MNI= -4 24 58 ; $k=118$, $T=5.69$, $p < 0.001$, non corrigé). Le gyrus frontal médian et supérieur gauche a également été mis en évidence (MNI= -20 44 32 ; $k=114$, $T=5.62$, $p < 0.001$, non corrigé). Les deux autres clusters observés ont concerné le cervelet, le gyrus lingual et le gyrus fusiforme à droite (MNI= 26 -72 -16 ; $k=101$, $T=5.13$, $p < 0.001$, non corrigé) et le gyrus temporal supérieur, le pôle temporal supérieur, l'insula et le gyrus frontal inférieur gauche (MNI= -52 8 -10 ; $k=74$, $T=4.94$, $p < 0.001$, non corrigé).

A l'inverse aucune augmentation du signal BOLD n'a été mise en évidence à E3 par comparaison à E1.

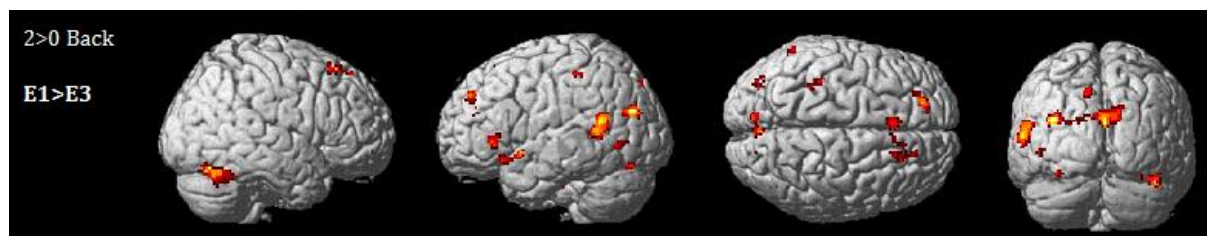


FIGURE 28 : COMPARAISON INTRAGROUPE AU CONTRASTE 2>0 BACK, E1>E3

$p < 0.001$ sur les clusters, $k > 20$

- A E4, une augmentation significative du gyrus occipital supérieur et du cuneus à gauche a été observée par comparaison à E3 (MNI= -14 -76 24 ; $k=80$, $T=5.77$, $p < 0.001$, non corrigé).

Aucune augmentation du signal BOLD n'a été mise en évidence à E3 par comparaison à E4.

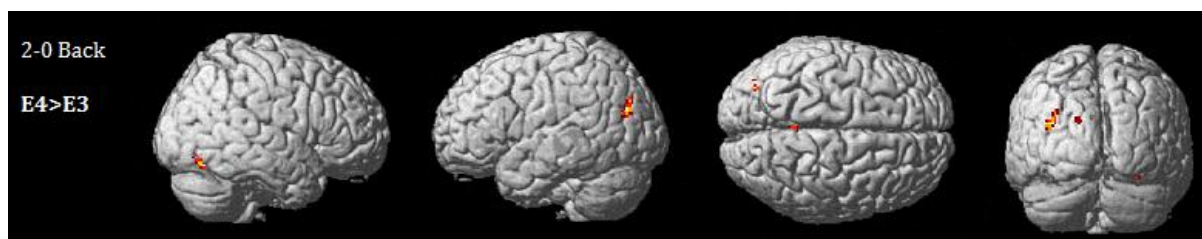


FIGURE 29: COMPARAISON INTRAGROUPE AU CONTRASTE 2>0 BACK, E4>E3

$p < 0.001$ sur les clusters, $k > 20$

- A E1, le groupe de patients a montré une activité significativement plus importante par comparaison à E4 dans le gyrus pariétal inférieur, le gyrus supramarginal et le gyrus postcentral à gauche (MNI= -34 -34 36 ; $k=118$, $T=7.40$, $p < 0.001$, non corrigé). Un second cluster d'activité concernait le gyrus frontal inférieur triangulaire et orbitaire droit (MNI= 52 26 2 ; $k=144$, $T=5.66$, $p < 0.001$, non corrigé).

Aucune augmentation du signal BOLD n'a été mise en évidence à E4 par comparaison à E1.

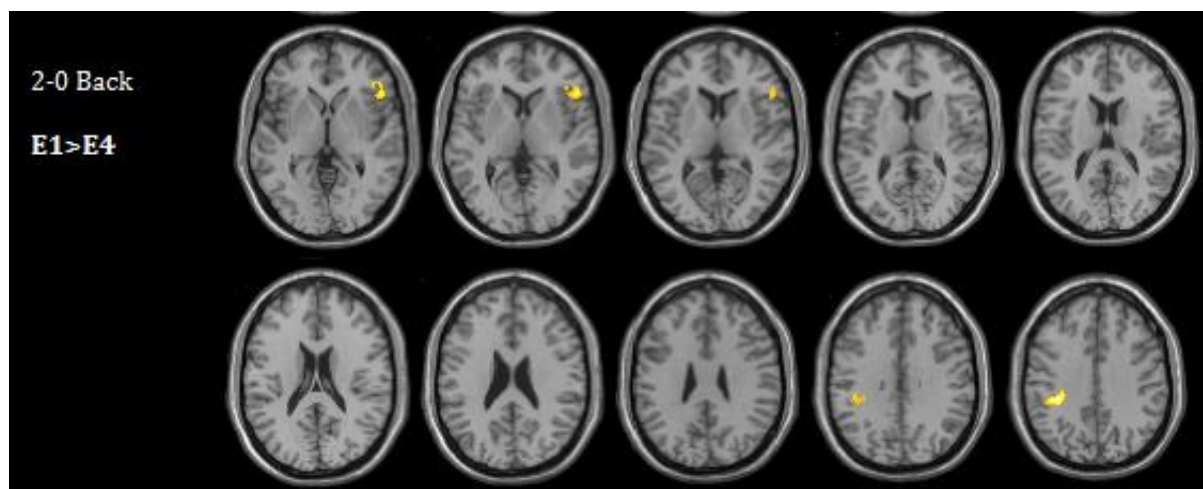


FIGURE 30 : COMPARAISON INTRAGROUPE AU CONTRASTE 2>0 BACK, E1>E4

$p < 0.001$ sur les clusters, $k > 20$

4.3. Cartes de présence : Analyse intragroupe

La comparaison visuelle des cartes de présence entre A et B et entre C et D a permis d'attester d'une grande hétérogénéité au sein des 14 patients (Figure 31). Lorsque le seuil de probabilité

était de 21 % (représentatif de 3 patients), la perte d'activité cérébrale était visuellement très importante par comparaison à la probabilité qu'au moins 2 patients activent ou désactivent le même voxel.

D'un point de vue strictement visuel et qualitatif, les cartes de présences ont montré une diminution de l'activité cérébrale entre E1 et E3 (Carte A et C) alors qu'il semblerait qu'une augmentation du signal BOLD soit observée entre E3 et E4 (cartes B et D).

4.4. Données fonctionnelles à la tâche de N-Back : Analyse individuelle

Le tableau 8 détaillé page 142 permet de distinguer plusieurs profils d'évolution du signal BOLD. Les cartes de changements du signal BOLD au niveau individuel sont exposées en annexe 7.

6 patients ont montré un nombre de voxels non activés à E3 quantitativement plus important par comparaison à E1 alors que le nombre de voxels activés était quantitativement plus important à E4 par comparaison à E3. Le second groupe concernait 5 patients. Le nombre de voxels non activés était quantitativement plus important à E3 par comparaison à E1 et le nombre de voxels non activés était également quantitativement plus important à E4 par comparaison à E3. A l'inverse, le troisième groupe (n=2) montrait un nombre de voxels activés quantitativement plus important à E3 par comparaison à E1 mais également quantitativement plus important à E4 par comparaison à E3. Enfin, un dernier patient présentait un nombre de voxels activés quantitativement plus important à E3 par comparaison à E1 un nombre de voxels non activés quantitativement plus important à E4 par comparaison à E3.

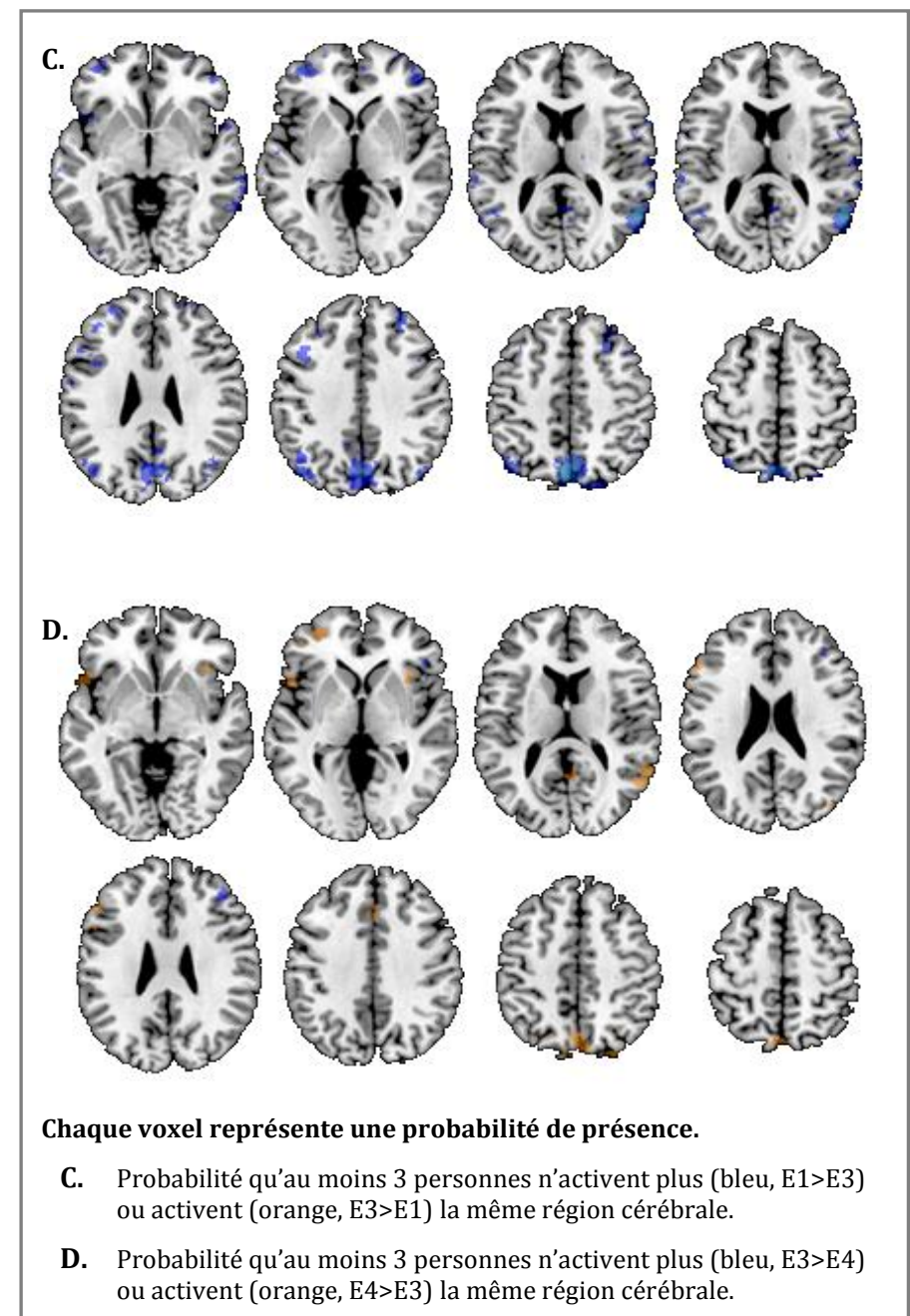
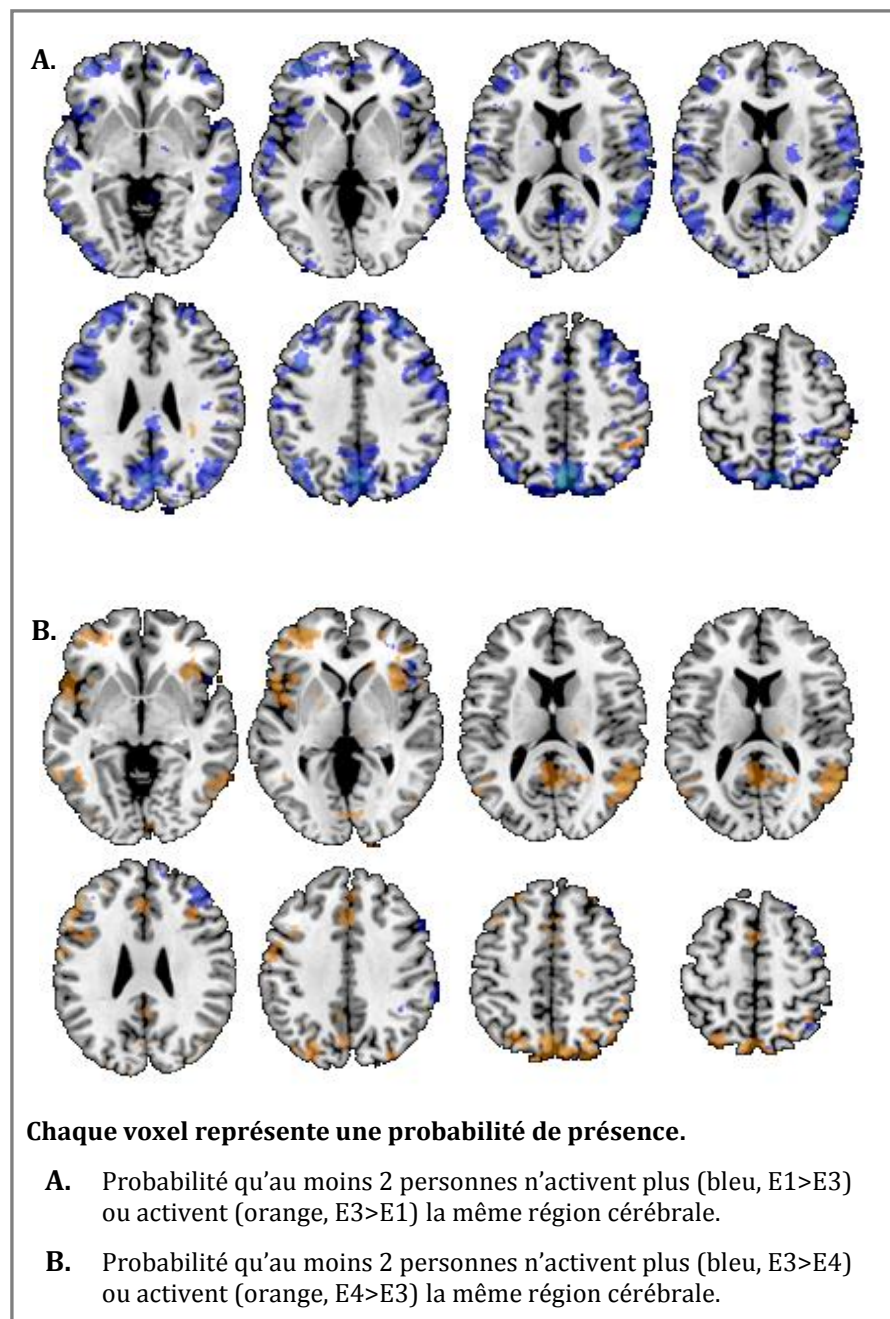
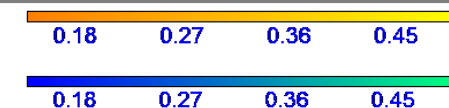


FIGURE 31 : CARTES DE PRESENCE ENTRE E1 ET E3 ET ENTRE E3 ET E4



	2>0 Back E1 - E3				2>0 Back E3 - E4			
	Nbr. voxels ACTIVÉS	Nbr. voxels CONSTANTS	Nbr. voxels NON ACTIVÉS	Sens du signal BOLD	Nbr. voxels ACTIVÉS	Nbr. voxels CONSTANTS	Nbr. voxels NON ACTIVÉS	Sens du signal BOLD
NE02	1856	6872	64024	↘	86208	6864	1864	↗
FF03	1896	0	6456	↘	3560	0	1896	↗
MS10	672	4080	123232	↘	11864	2568	2184	↗
JN12	1584	696	127048	↘	83472	440	1840	↗
DB16	0	0	87776	↘	41024	0	0	↗
GR24	25056	31232	49984	↘	42808	15688	40600	↗
PC04	8784	9992	73720	↘	9480	6896	11880	↘
BG08	10768	28520	44552	↘	256	904	38384	↘
JD09	11792	14056	42496	↘	8576	8504	17344	↘
AV17	7880	44280	100656	↘	0	1016	51144	↘
OG19	20056	26200	53424	↘	3640	11104	35152	↘
NB01	44984	136	744	↗	164552	41400	3720	↗
SM05	38600	14184	4280	↗	28744	30088	22696	↗
JM07	40224	25928	8512	↗	568	11808	54344	↘

TABLEAU 8 : ANALYSE INDIVIDUELLE DES CHANGEMENTS DU SIGNAL BOLD OBSERVÉS À E1, E3 ET E4, SUR LE CONTRASTE 2>0 BACK À LA TÂCHE DE N-BACK EXPRIMÉS EN NOMBRE DE VOXELS

4.5. Réponses comportementales à la tâche du N-Back : Analyse intragroupe

L'analyse en ANOVA pour mesures répétées n'a montré aucune différence significative sur les temps de réaction et les pourcentages de réponses correctes entre E1, E3 et E4 ($F(13,12)=0.8$, $p=0.640$).

Les analyses non paramétriques lancées deux à deux avec le test de Wilcoxon pour mesures répétées ont montré un effet significatif sur les temps de réaction à la tâche du 2 back, caractérisé par une diminution du temps de réponse à la visite E3 par comparaison à E1 ($Z=2.04$, $p<0.05$). A la visite E4, le même effet a été observé sur les temps de réaction à la tâche du 2 Back par comparaison à la visite 3 ($Z=2.42$, $p<0.05$). Lorsque les visites 1 et 4 ont été comparées, des différences significatives ont été montrées sur les temps de réaction à la tâche du 0 Back et du 2 Back attestant d'une plus grande rapidité d'exécution à E4 (respectivement $Z=2.23$, $p<0.05$ et $Z=2.48$, $p<0.05$). Aucune différence n'a été mise en évidence sur le pourcentage de réponses correctes entre les différents temps d'évaluation et ce, quelle que soit la charge mentale engagée.

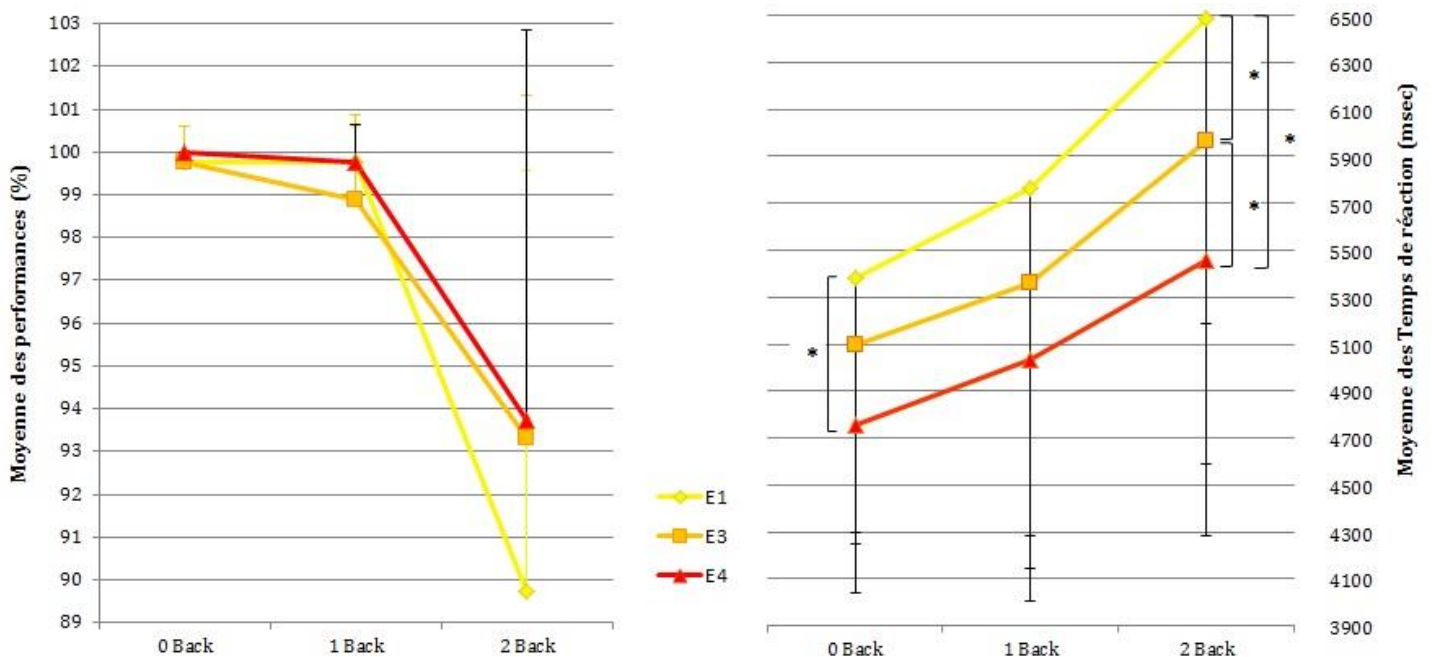


FIGURE 32 : REPRESENTATION VISUELLE DES DONNEES COMPORTEMENTALES A LA TACHE DE N-BACK OBTENUES A E1, E3 ET E4

* $p<0.05$

E1E3E4				E1 vs E3		E3 vs E4		E4 vs E1	
				Z	p	Z	p	Z	p
0 Back (DS)									
% Bonnes Réponses	99,8 (0,8)	99,78 (0,84)	100 (0)	0	1	NA	NA	NA	NA
Fausses Réponses	0,1 (0,3)	0	0,1 (0,3)	NA	NA	NA	NA	0	1
Tps Réaction moyen	5382,9 (1087,3)	5095,08 (849,37)	4758,7 (717,1)	1,04	0,3	1,85	0,064	2,23	0,026
1 Back (DS)									
% Bonnes Réponses	99,8 (0,8)	98,9 (2)	99,8 (0,9)	1,6	0,108	1,34	0,179	NA	NA
Fausses Réponses	0,1 (0,5)	0	0,1 (0,3)	NA	NA	NA	NA	0,48	0,654
Tps Réaction moyen	5767,3 (1620,1)	5360,5 (1077,8)	5033,9 (1029)	0,91	0,362	0,52	0,6	1,15	0,249
2 Back (DS)									
% Bonnes Réponses	89,7 (9,8)	93,3 (8)	93,8 (9,1)	1,6	0,11	0,21	0,834	1,82	0,068
Fausses Réponses	1,1 (1,1)	1,57 (1,9)	1,6 (2,6)	0,76	0,444	0,24	0,813	0,47	0,638
Tps Réaction moyen	6487,6 (1299,8)	5966,3 (1380,6)	5457,1 (1171,1)	2,04	0,041	2,42	0,016	2,48	0,013
NA. Non Applicable									

TABEAU 9 : DETAILS DES DONNEES COMPORTEMENTALES A LA TACHE DE N-BACK OBTENUES A E1, E3 ET E4

4.6. Performances neuropsychologiques

4.6.1. Scores cognitifs à E1, E3 et E4 : Analyse intragroupe

Aucune différence significative n'a été objectivée sur l'ANOVA à un facteur en mesures répétées sur le domaine exécutif ($F(13, 24)=0.962, p=0.53$), mnésique ($F(13,10)=0.676, p=0.74$), ou le domaine attentionnel ($F(13,10)=0.756, p=0.67$).

Les analyses non paramétriques réalisées avec le test de Wilcoxon pour mesures répétées ont objectivé des changements cognitifs entre les différents temps d'évaluation (cf. Tableau 10). A la visite E3, les patients ont montré une amélioration significative sur les scores testant les fonctions d'inhibition, de flexibilité mentale et de mémoire antérograde verbale par comparaison à E1. A la visite E4, des différences significatives ont été retrouvées par comparaison à E3 sur les fonctions de vitesse de traitement de l'information, de mémoire de travail, de flexibilité mentale et d'attention divisée, attestant d'une amélioration des

performances à E4. Lorsque les scores cognitifs ont été comparés entre E1 et E4 (avant toutes prises en charge vs après prises en charge médicamenteuse et rééducative), les patients ont montré une amélioration significative sur les fonctions de vitesse de traitement de l'information, d'inhibition, de flexibilité mentale, d'attention divisée et en mémoire antérograde verbale. A l'inverse, une diminution significative a été observée sur l'index d'alerte phasique.

				E3 vs E1		E4 vs E3		E4 vs E1	
	E1	E3	E4						
Fonctions exécutives (DS)				Z	p	Z	p	Z	p
Vitesse de traitement de l'information									
Stroop, dénomination temps	90,3 (28,5)	90,5 (26,2)	79,6 (20,2)	1,64	0,101	2,98	0,003	2,62	0,009
Stroop, lecture temps	65,2 (21,2)	62 (14,2)	58,1 (13,4)	0,87	0,382	1,76	0,079	1,96	0,05
Mémoire de travail verbale									
Span auditivo-verbaux endroit	5,2 (0,9)	5,2 (1)	5,8 (1,4)	0,34	0,735	2,1	0,036	1,89	0,059
Span auditivo-verbaux envers	4,5 (1,7)	4,2 (1,3)	5 (1,8)	0,46	0,646	1,58	0,114	0,93	0,351
Mémoire de travail spatiale									
CANTAB, SRM, % BR	80,4 (11,8)	75,5 (10,8)	82,9 (10,9)	1,42	0,155	1,51	0,131	0,8	0,422
Inhibition									
Stroop, I-D Temps	87,3 (36,3)	67,9 (20,3)	62,8 (27,5)	2,73	0,006	1,69	0,09	2,98	0,003
Stroop, I-D Erreur Non Corrigé	1,4 (2,3)	0,7 (1,6)	0,4 (0,6)	0,72	0,477	0,94	0,345	1,36	0,173
Initiation									
FV formelle (P)	16,6 (6,5)	16,7 (6,2)	19,5 (6,7)	0,13	0,9	1,89	0,059	1,54	0,124
FV catégorielle (Animaux)	26,1 (8,2)	27,9 (8,5)	27 (9,7)	1,65	0,1	0,31	0,754	0,47	0,638
Flexibilité									
TEA, Flexibilité, Tps Médian	1232,5 (534,2)	972,3 (444,8)	817,1 (258,8)	2,86	0,004	2,1	0,035	2,92	0,004
TEA, Flexibilité, BR	78,1 (25)	84,8 (22,9)	87,6 (20,2)	2,31	0,021	1,1	0,272	2,54	0,011
Planification									
TDL, % essai réussit au 1 ^{er} essai	27,4 (20,3)	39,3 (22,3)	44,1 (25)	1,64	0,1	0,76	0,447	1,87	0,062
Attention (DS)									
Attention divisée									
TEA, Att. divisée, Tps médian	786 (175,3)	755,7 (106,9)	712,4 (95,3)	1,26	0,209	2,01	0,045	2,17	0,03
TEA, Att. divisée, BR	27,6 (5,8)	27,6 (4,7)	29,1 (5,1)	0,39	0,695	1,92	0,055	1,58	0,114
Alerte phasique									
TEA, Alerte phasique SA, Tps médian	366,7 (170,4)	324,5 (108,1)	286,9 (50,6)	1,92	0,054	1,04	0,3	2,17	0,03
TEA, Alerte phasique AA, Tps médian	326,2 (131,2)	312,7 (86,1)	284,5 (54,9)	0,85	0,397	0,87	0,382	1,07	0,286
Index Alerte Phasique	0,1 (0,2)	0,03 (0,1)	0,01 (0,1)	1,85	0,064	0,03	0,975	2,23	0,026

Mémoire (DS)									
Mémoire verbale antérograde									
Buschke 15, Moy. Rappels Libre	10,2 (2,4)	10,5 (3)	10,4 (2,7)	0,73	0,463	0,44	0,66	0,6	0,551
Buschke 15, Apprentissage (%)	55,6 (25,7)	55,8 (30,9)	60,6 (30,6)	0,22	0,826	1,04	0,3	0,91	0,363
Buschke 15, Rappel Différé	10,4 (4,2)	11,8 (4,5)	11,7 (4,2)	2,03	0,043	0,25	0,8	2	0,045
Mémoire de reconnaissance									
CANTAB, PRM % BR	90,2 (8,1)	89,4 (9,4)	92,9 (6,2)	0,49	0,62	0,91	0,363	0,89	0,374
CANTAB, PRM % BR score différé	79,8 (15,2)	84,6 (12,7)	87,5 (15,9)	1,1	0,272	1,24	0,214	1,42	0,155
BR, Bonne Réponse, Moy., moyenne SRM, Spatial Recognition Memory; Stroop I-D, Stroop Interférence - Dénomination ; TEA, Test d'Evaluation de l'Attention; PRM, Pattern Recognition Memory; TEA, Test d'Evaluation de l'Attention; TDL, Tour de Londres ; TEA Alerte phasique SA (Sans Avertisseur), AA (Avec Avertisseur)									

TABEAU 10 : DONNEES NEUROPSYCHOLOGIQUES AUX DIFFERENTS TEMPS D'EVALUATION (E1, E3 ET E4).

4.6.2. Scores psycho-comportementaux et de qualité de vie : Analyse Intragroupe

Sur le plan comportemental et thymique, le score de dépression a montré une diminution significative à E4 par comparaison à E1. Aucune différence n'a été constatée sur le score d'anxiété ou d'apathie.

Sur le plan de la qualité de vie, les scores agrégés physique et psychique et le score total à l'échelle SF-36 ont attesté d'une amélioration significative à E4 par comparaison à E1.

	E1	E4	E4 vs E1	
			Z	p
Psycho-comportemental (DS)				
Dépression	6,7 (5)	5,4 (4,2)	2	0,045
Anxiété	41,6 (13,9)	38,5 (11,4)	1,69	0,092
Apathie	13,2 (5,7)	12,5 (6)	0,71	0,477
Qualité de vie (DS)				
MOS SF-36, score agrégé physique	43,66 (8,1)	48,7 (6,1)	2,67	0,008
MOS SF-36, score agrégé psychique	40,1 (13,9)	45,6 (12,1)	1,98	0,047
MOS SF-36, score total	55,3 (18,1)	68,4 (12,2)	2,61	0,009
QAA, Questionnaire d'auto-évaluation de l'attention, QAM, Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire ; DEX, Dysexecutive Questionnaire ; MOS SF-36, Medical Outcome Study, 36-Item Short Form Health Survey				

TABEAU 11 : DONNEES PSYCHO-COMPORTEMENTALES, DE PLAINTES COGNITIVES ET DE QUALITE DE VIE A E1 ET E4

4.6.3. Scores cognitifs : Analyse au niveau individuel

Entre les lignes de base E1 et E3, 4 patients ont montré une amélioration significative sur 1 domaine cognitif et 1 patient a amélioré ses scores sur 2 domaines cognitifs. A l'inverse, 3 patients ont montré une diminution significative sur 1 domaine cognitif.

Lorsque les domaines cognitifs ont été comparés entre E3 et E4, il a été observé chez 5 patients une amélioration significative d'1 domaine cognitif et 2 patients ont amélioré leurs scores sur 2 domaines cognitifs. Aucune diminution significative n'a été observée entre ces deux temps d'évaluation.

Lorsque les domaines cognitifs ont été comparés entre E1 et E4, 7 patients ont montré une amélioration des performances cognitives sur 1 domaine, et 3 patients se sont améliorés sur 2 domaines. Aucune diminution des performances n'a été mise en évidence entre E1 et E4.

M : Mémoire, E : Exécutif, A : Attention

Nombre de variables par domaines cognitifs : Mémoire = 5, Exécutif = 13, Attention =5

Les valeurs de p écrites en bleue vont dans le sens d'une diminution, celles en rouge indiquent une amélioration de la performance.

		Mémoire (M)	Exécutif (E)	Attention (A)	Nbr. Variables AMELIOREES (/23)				Nbr. Variables STABLES (/23)				Nbr. Variables DIMINUEES (/23)			
		valeurs p	valeurs p	valeurs p	M	E	A	Total	M	E	A	Total	M	E	A	Total
NB01	E3 vs E1	0.47	0.76	0.50	3	5	3	11	1	2	0	3	1	6	2	9
	E4 vs E3	0.27	0.003	0.043	3	11	5	19	1	2	0	3	1	0	0	1
	E4 vs E1	0.043	0.0041	0.35	4	11	3	18	1	1	0	2	0	1	2	3
NE02	E3 vs E1	0.07	0.016	0.08	4	9	4	17	1	2	0	3	0	2	1	3
	E4 vs E3	0.47	0.94	0.72	1	5	3	9	1	1	1	3	3	7	1	11
	E4 vs E1	0.28	0.011	0.08	4	9	4	17	0	2	0	2	1	2	1	4
FF03	E3 vs E1	0.043	0.75	0.14	0	6	4	10	0	0	0	0	5	7	1	13
	E4 vs E3	0.07	0.10	0.22	4	8	3	15	1	2	0	3	0	3	2	5
	E4 vs E1	0.47	0.09	0.50	2	10	4	16	0	1	0	1	3	2	1	6
PC04	E3 vs E1	0.72	0.09	0.14	4	8	3	15	1	2	1	4	0	3	1	4
	E4 vs E3	1	0.88	0.89	1	6	3	10	2	1	0	3	2	6	2	10
	E4 vs E1	0.47	0.49	0.50	4	6	3	13	0	3	0	3	1	4	2	7
SM05	E3 vs E1	1	0.17	0.89	2	6	2	10	1	4	0	5	2	3	3	8
	E4 vs E3	0.11	0.45	0.07	0	8	4	12	2	2	1	5	3	3	0	6
	E4 vs E1	0.69	0.56	0.08	2	7	4	13	0	2	0	2	3	4	1	8
JM07	E3 vs E1	0.11	0.91	0.22	3	7	3	13	2	1	0	3	0	5	2	7
	E4 vs E3	0.59	0.001	0.043	2	13	5	20	2	0	0	2	1	0	0	1
	E4 vs E1	0.14	0.002	0.14	3	12	3	18	1	1	1	3	1	0	1	1

BG08	E3 vs E1	0.043	0.041	0.07	5	8	4	17	0	3	1	4	0	2	0	2
	E4 vs E3	0.14	0.002	0.14	3	12	3	18	1	1	1	3	1	0	1	2
	E4 vs E1	0.043	0.003	0.08	5	11	4	20	0	2	0	2	0	0	1	1
JD09	E3 vs E1	0.11	0.043	0.35	0	9	4	13	2	2	0	4	3	2	1	6
	E4 vs E3	0.22	0.39	0.22	3	6	2	11	0	3	0	3	2	4	3	9
	E4 vs E1	1	0.26	0.69	2	6	2	10	1	4	0	5	2	3	3	8
MS10	E3 vs E1	0.18	0.26	0.043	0	5	0	5	3	4	0	7	2	4	5	11
	E4 vs E3	0.29	0.86	0.043	3	7	5	15	0	3	0	3	2	3	0	5
	E4 vs E1	0.50	0.040	0.69	2	9	2	13	0	2	0	2	3	2	3	8
JN12	E3 vs E1	0.043	0.29	0.28	5	9	3	17	0	0	0	0	0	4	2	6
	E4 vs E3	0.29	0.06	0.89	2	9	2	13	2	2	0	4	1	2	3	6
	E4 vs E1	0.043	0.013	0.72	5	9	2	16	0	1	1	2	0	3	2	5
DB16	E3 vs E1	1	0.88	0.043	1	5	0	6	2	3	0	5	2	5	5	12
	E4 vs E3	0.47	0.25	0.08	3	8	5	16	1	2	0	3	1	3	0	4
	E4 vs E1	0.69	0.034	0.27	2	10	1	13	0	1	1	2	3	2	3	8
AV17	E3 vs E1	0.27	0.20	0.72	3	5	2	10	1	6	1	8	1	2	2	5
	E4 vs E3	0.27	0.48	0.043	1	5	5	11	1	2	0	3	3	6	0	9
	E4 vs E1	0.72	0.31	0.08	1	6	5	12	1	2	0	3	3	5	0	8
OG19	E3 vs E1	0.59	0.22	0.28	1	9	2	12	2	1	0	3	2	3	3	8
	E4 vs E3	0.47	0.64	0.50	1	3	1	5	1	4	0	5	3	6	4	13
	E4 vs E1	0.11	0.62	0.47	0	4	1	5	2	2	1	5	3	7	3	13
GR24	E3 vs E1	0.59	0.97	0.47	2	5	3	10	1	0	1	2	2	8	1	11
	E4 vs E3	0.86	0.17	0.50	2	7	2	11	1	3	0	4	2	3	3	8
	E4 vs E1	0.59	0.27	0.35	1	7	4	12	2	1	0	3	2	5	1	8

TABLEAU 12 : EVOLUTION INDIVIDUELLE SUR LES DOMAINES COGNITIFS TESTES A E1, E3 ET E4

$p < 0.05$

5. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact d'une revalidation cognitive à travers la modulation des réseaux fonctionnels sur une tâche de N-Back, chez des patients porteurs d'un trouble cognitif après un premier infarctus cérébral.

A E3, les patients ont montré une diminution significative du signal BOLD dans le cortex frontal, occipital, temporal et le cervelet par comparaison à E1. A E4, une hétérogénéité du profil individuel du signal BOLD a été observée par comparaison à E3. Lorsque les cartes d'activation ont été comparées entre E1 et E4, une diminution du signal BOLD a été notée dans le cortex frontal et pariétal. Les temps de réactions à la tâche du 2-Back ont diminué de façon significative au fil du temps sans effet correspondant sur le pourcentage de bonnes réponses. Sur le plan neuropsychologique, 3 fonctions cognitives se sont améliorées à E3. Par comparaison à E3, 5 fonctions cognitives se sont améliorées à E4. Les patients ont été significativement moins déprimés après la prise en charge combinée et leur qualité de vie a été significativement améliorée.

1. Modulation des réseaux fonctionnels

Le pattern d'activation retrouvé lors de la tâche de N-Back corrobore les données de la littérature, caractérisé par une large activité cortico-cérébelleuse et dominé par une activation bilatérale des structures pariétales inférieures et supérieures et du cortex préfrontal dorsolatéral.

Après 6 semaines de traitement pharmacologique (galantamine ou placebo), une diminution significative de l'activité cérébrale a été observée au contraste 2>0 Back. Un désengagement du cortex frontal inférieur, supérieur et médian, du gyrus lingual, du cuneus, du précuneus et du cortex temporal inférieur, supérieur et médian a été montré. Trois hypothèses sont à évoquer.

La première s'expliquerait par un effet test-retest. Une étude récente, utilisant une méthodologie rigoureuse, s'est attachée à quantifier l'exactitude du signal BOLD à travers deux sessions IRMf (délai moyen de 15 jours) sur une tâche de N-Back verbale (Plichta et al., 2012). Le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) utilisé comme un index de fiabilité a permis d'estimer la corrélation entre deux mesures chez un même sujet. Il varie de 0 (non fiable) à 1 (parfaitement fiable). Plichta et son équipe ont retrouvé une excellente cohérence au niveau du groupe pour la tâche de N-Back, justifiée par un ICC de 0.9. Au niveau individuel, les auteurs ont observé une diminution de l'amplitude des réponses moyennes entre la première et la deuxième session IRM. La fiabilité inter-sujet à travers une analyse basée sur le voxel a été considérée comme acceptable pour le cortex préfrontal dorsolatéral antérieur (ICC =0.44), le cortex pariétal gauche (ICC = 0.44) et comme bonne pour le cortex pariétal médian (ICC=0.57). Alors qu'elle a été jugée comme faible pour le cortex dorsolatéral postérieur et le cortex pariétal droit (respectivement 0.13 et 0.28). Malgré des données robustes sur le groupe, il est possible que la baisse d'activité observée chez nos sujets soit due à cet effet test-retest. La diminution des temps de réactions entre la première et la deuxième session sur la tâche du 2 Back pourrait corroborer ce résultat. Une seconde explication pourrait concerner la prise du traitement par galantamine. Bien qu'il soit à ce jour impossible de vérifier cette hypothèse, quelques études ont montré une diminution du signal BOLD après un traitement par galantamine de 5 jours chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Goekoop et al., 2004; Goekoop et al., 2006), ou après une prise de 3 mois de galantamine chez cette même population (Bokde et al., 2009).

Une troisième explication considérerait un effet du traitement par galantamine combiné à un effet test-retest. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressé à évaluer l'impact d'un tel traitement dans la population des AVC avec comme critère de jugement principal l'IRMf. Seule une analyse des cartes fonctionnelles après la levée d'aveugle pourra apporter de nouveaux résultats et confirmer ou infirmer nos hypothèses.

Après 12 semaines de traitement pharmacologique dont 6 semaines de remédiation cognitive, seule une activité du cortex occipital supérieur a été mise en évidence par comparaison à la première session d'IRMf, témoignant d'aucun effet spécifique de la prise en charge rééducative. Lorsque les cartes d'activations ont été comparées entre la première et la dernière session IRMf, une diminution significative du signal BOLD a été observée. Elle concernait le gyrus pariétal inférieur, le gyrus supramarginal et le gyrus postcentral à gauche. Cette baisse d'activation s'est accompagnée d'une réduction de l'activité du gyrus frontal inférieur triangulaire et orbitaire droit. Ces deux clusters d'activités ont toute leur importance dans la mise en jeu des processus en mémoire de travail verbale. En effet, comme nous l'avons montré dans l'étude précédente, ces structures cérébrales sous-tendent la composante de stock phonologique et de récapitulation articulatoire. Le stock phonologique est le lieu du stockage de l'information verbale ou auditive pour une courte période de temps. La récapitulation articulatoire est un processus plus actif, pensé pour être responsable du maintien et du rafraichissement de l'information gardée dans le stock phonologique (Baddeley, 2000). Dès lors, ces résultats attestaient d'une participation moindre des régions cérébrales spécifiques aux processus en mémoire de travail après la prise pharmacologique combinée à la prise en charge en remédiation cognitive. La moindre participation du gyrus supramarginal et du gyrus pariétal inférieur devenait suffisante pour maintenir les informations en mémoire de travail. De la même façon, la baisse d'activité dans le gyrus frontal inférieur attestait d'une utilisation moindre du mécanisme de récapitulation spatiale et donc de capacités suffisantes des patients pour traiter le flux d'informations imposé par la tâche de N-Back. Cette baisse d'activité s'est accompagnée d'une diminution significative des temps de réactions moyens à la tâche du 2 Back et à la tâche du 0 Back à E4 par comparaison à E1, suggérant une amélioration de la vitesse avec laquelle les opérations cognitives étaient déclenchées et exécutées. Plus précisément, ces temps de réactions ont été significativement améliorés à E3 par comparaison à E1 mais également significativement améliorés à E4 par comparaison à E3. L'effet test-retest participe certainement à l'amélioration des performances entre la première et la seconde session IRMf, néanmoins son implication dans l'amélioration des

scores après la prise en charge rééducative reste à pondérer. En effet, à E4, le pourcentage moyen de bonnes réponses à la tâche du 2 Back a été amélioré. Ce résultat était non significatif mais dessinait une tendance. De la même façon, le groupe a montré une amélioration significative à E4 sur les performances moyennes à l'épreuve du Digit Span, testant les processus de maintien et de manipulation de l'information en mémoire de travail verbale par comparaison à E3.

2. Hétérogénéité du profil individuel des 14 patients après la remédiation cognitive

Les cartes de présence ont attesté d'une grande hétérogénéité au sein du groupe. Elles ont d'une part confirmé le désengagement de nombreuses structurales cérébrales entre la première et la deuxième session IRMf et ont d'autre part, apporté de nouvelles informations sur la modulation des réseaux fonctionnels après la prise en charge combinée. Seule une activation, non spécifique, du cortex occipital avait été soulignée sur la comparaison intragroupe entre E3 et E4. Les cartes de présence ont témoigné du recrutement à E4 de structures cérébrales très diverses et la probabilité qu'une même région soit activée par au moins 3 personnes était faible. L'absence de différence significative sur le groupe entre E3 et E4 était donc expliquée. L'analyse individuelle sur le contraste 2>0Back a quant à elle confirmé l'hétérogénéité des activations corticales et a mis en évidence 4 profils d'activation au cours du suivi. Si l'on ne s'intéresse qu'à la période durant laquelle les patients ont bénéficié de la prise en charge combinée, on s'aperçoit que 8 patients ont montré un nombre de voxels activés à E4 quantitativement plus important par comparaison à E3 et 6 patients ont montré un profil d'activation inverse à E4 par comparaison à E3. Ces résultats même s'ils n'ont pas été implémentés dans un modèle statistique témoignent d'une modulation de l'activité cérébrale après la rééducation. Il est possible une fois la levée d'insu réalisée que ces deux profils d'activations soient le reflet de la prise du traitement par galantamine ou du placebo et que ces résultats soient confirmés statistiquement.

Nous pouvons également supposer que l'augmentation vs la diminution de l'activité cérébrale soit dépendante du programme de remédiation cognitive. L'effet test-retest envisagé pour expliquer la diminution de l'activité corticale entre E3 et E1 n'est ici pas justifié, expliqué par des profils d'activation augmentés chez 8 des 14 patients entre E3 et E4. L'inclusion des patients dans ce protocole n'était pas dépendante d'un territoire artériel ciblé. Ils étaient donc différents sur le plan de leur lésion vasculaire, de leur trouble neuropsychologique, de leur plainte cognitive et du mode d'expression de leur déficit dans la vie de tous les jours. C'est pour l'ensemble de ces raisons que nous avons individualisé le programme de remédiation cognitive à chaque patient. Belleville et Lustig ont suggéré que l'augmentation de l'activité cérébrale sur des régions non impliquées avant la prise en charge rééducative reflèterait l'utilisation d'une stratégie nouvelle/alternative (Belleville et al., 2011; Lustig et al., 2009). En revanche, la diminution de l'activation dans des zones précédemment recrutées suggérerait que la prise en charge rééducative ait conduit à une utilisation plus efficace de ces régions cérébrales ou s'expliquerait par la réutilisation d'une stratégie précédemment employée, ou encore par le désengagement d'une région cérébrale compensatoire atypique (Belleville et al., 2011). Selon S. Belleville, le pattern d'activation ne dépendrait pas de l'âge ou de la maladie du sujet mais résulterait de la nature de la correspondance entre les mécanismes d'action impliqués pendant la rééducation et les comportements du sujet. Il existe quelques travaux empiriques chez l'adulte sain qui supportent l'idée d'une augmentation spécialisée de l'activité cérébrale et de la mise en place d'un réseau alternatif après un entraînement mnésique. Nyberg et al. (2003) ont constaté que les adultes en bonne santé (jeunes et âgés) qui utilisaient avec succès une stratégie mnésique basée sur l'imagerie visuelle, avaient une activation augmentée du cortex occipito-pariétal gauche, une région connue pour être impliquée dans l'imagerie visuelle (Nyberg et al., 2003). Logan et al. (2002) ont constaté que lorsqu'une stratégie d'indilage sémantique était donné à 16 adultes sains au moment de l'encodage, les adultes montraient une activation préfrontale gauche augmentée alors qu'elle était initialement sous recrutée par comparaison à 8 sujets jeunes. A l'inverse, des études ont objectivé une diminution de l'activité cérébrale lorsque

l'entraînement consistait à surentraîner une fonction cognitive. Une étude de Schneiders en 2012 a objectivé une diminution sur les cartes d'activations à une tâche de N-Back auditive dans deux régions du gyrus frontal inférieur droit (Schneiders et al., 2012). L'entraînement des 16 sujets sains, âgés de 21 ans a été spécifique à la mémoire de travail avec un training sur une tâche de N-Back visuelle au cours de 8 sessions réparties sur deux semaines. Dans une étude de Kim et al., en 2009, (Kim et al., 2009) les auteurs ont montré une modulation des cartes d'activations en IRMf chez 15 patients traumatisés crâniens après une remédiation des fonctions attentionnelles d'une durée de 10 heures (Kim et al., 2009). Après l'entraînement attentionnel réalisé via un programme informatisé, les patients ont amélioré leurs performances sur les tâches attentionnelles et un changement d'activité corticale a été observé. L'activité du lobe frontal a diminué alors que l'activation des cortex cingulaire antérieur et du précuneus ont été augmentée.

Dans cette étude, une remédiation des fonctions mnésiques a été proposée à 5 patients (mémoire antérograde verbale 4/5 patients ; mémoire spatiale chez 1 patient). La revalidation des fonctions attentionnelles a concerné 9 patients (attention sélective 3/9 patients, attention divisée 5/9). 2 patients ont été rééduqués sur les fonctions de planification, 1 patient sur les processus de fluidité mentale et de créativité et 2 patients sur les fonctions de flexibilité mentale. Enfin, une revalidation des fonctions en mémoire de travail a été proposée à 3 patients. Cette variabilité dans les prises en charges rééducatives supporte l'idée de directions multiples du signal BOLD. Une fois tous les patients inclus dans l'étude, il sera intéressant de les regrouper en fonction du territoire artériel lésé et d'essayer de corrélérer l'intensité du signal BOLD aux variables comportementales.

3. Evolution des scores cliniques

Sur le groupe, une amélioration de 3 processus cognitifs a été observée entre la première et la deuxième ligne de base. Comme pour l'analyse des données d'imagerie, nous pouvons supposer

qu'il s'agisse d'un bénéfice du traitement pharmacologique et/ou d'un effet test-retest. 4 processus cognitifs ont été améliorés après la prise en charge combinée par comparaison à E3 et 3 scores se sont rapprochés du seuil de significativité. Il est une fois de plus difficile d'interpréter ces résultats sur le groupe au vu d'une prise en charge rééducative individualisée. Lorsque les scores ont été regardés au niveau individuel, 7 patients sur 14 ont montré une amélioration significative sur un domaine cognitif et 3 patients ont été améliorés sur deux domaines cognitifs entre E3 et E4. Si l'on se réfère au tableau 12, on peut noter que 11 patients avaient un nombre quantitativement plus important de scores augmentés à E4 par comparaison à E3. 2 patients avaient un nombre de variables cognitives diminué quantitativement plus important à E4 qu'à E3 et un patient montrait une stabilisation de ses performances cognitives entre E4 et E3. Bien qu'il soit nécessaire de prouver une amélioration des scores cognitifs après une prise en charge en remédiation cognitive, la question du transfert dans la vie de tous les jours reste la plus importante. En effet, beaucoup trop d'études se sont attachées à montrer une amélioration sur le critère de jugement principal sans effet correspondant sur la plainte cognitive ou la qualité de vie des patients. Dans cette étude, le nombre de scores cognitifs significativement augmenté est satisfaisant. Le score de dépression a été significativement diminué et la qualité de vie a été significativement augmentée.

La prochaine étape sera de comparer les bénéfices de cette prise en charge en remédiation cognitive en fonction du groupe d'appartenance du sujet (groupe galantamine vs placebo). Il sera alors pertinent de regarder si d'une part un bénéfice du traitement pharmacologique est objectivable sur les cartes d'activations corticales mais également de savoir si l'effet combiné des deux thérapeutiques a potentialisé l'effet des deux approches. Deux patients ont été suivis à la fin de leur participation à l'étude pour continuer une prise en charge rééducative dans notre service, dans le cadre de soin courant. Une période de 6 semaines reste un temps court pour optimiser le fonctionnement cognitif des patients et leur permettre de transférer les stratégies apprises en séances à leur vie de tous les jours. C'est pourquoi, un temps important a été consacré à travailler sur la métacognition des patients. Le but final étant la généralisation des

stratégies apprises en séance et le développement de nouvelles stratégies en fonction des connaissances apprises sur leur propre fonctionnement et des situations rencontrées dans l'environnement.

Ces premiers résultats ont attesté d'une modulation des réseaux fonctionnels sur une tâche de mémoire de travail verbale après la prise d'un traitement pharmacologique combinée à une prise en charge en remédiation cognitive. Nous avons pu montrer que le réseau spécifique de la mémoire de travail était moins activé à E4 par comparaison à E1 alors que les scores comportementaux à la tâche de N-Back étaient significativement améliorés sur les temps de réaction et une tendance se dessinait sur le pourcentage de bonnes réponses. Les premiers résultats de cette étude sont satisfaisants et le retour des patients sur leur participation à l'étude a été bon. Il s'agira de continuer les inclusions et une fois les 30 patients inclus de lever l'aveugle afin d'affirmer ces premiers résultats. Des corrélations entre les patterns d'activations aux différents temps d'évaluation et les variables comportementales seront à réaliser.

ETUDE 4 : NEUROIMAGERIE MOLÉCULAIRE ET ALTÉRATION COGNITIVE APRÈS UNE HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE

Les HIC primaires représentent 78 à 88 % des hémorragies intracérébrales (Foulkes et al., 1988; Qureshi et al., 2001). Elles sont consécutives à la rupture spontanée de petits vaisseaux causée par l'hypertension artérielle ou par l'angiopathie amyloïde cérébrale.

Les HIC induites par la microangiopathie hypertensive sont dues à la rupture d'artères perforantes de petit calibre (50 – 700 µm) et sont habituellement localisées dans les structures profondes. L'angiopathie amyloïde cérébrale est caractérisée par un dépôt de substance amyloïde dans les vaisseaux corticaux et lepto-méningés. Elle est le plus souvent sporadique, rarement héréditaire. Sa conséquence clinique la plus commune est l'HIC. La fréquence de l'ACC en cas d'HIC spontanée varie entre 4 et 20% selon les séries de patients (Itoh and Yamada, 1997; Jellinger, 1977; Ohtani et al., 2003) et jusqu'à près de 50% dans les hématomes des sujets âgés (Smith and Greenberg, 2003). Ils sont de siège lobaire localisés à la jonction cortico-sous-corticale et sont volontiers multiples et récidivants. L'étude anatomopathologique post-mortem permet le diagnostic de certitude. *In vivo*, le diagnostic d'AAC peut être approché grâce aux critères diagnostiques de Boston qui s'appuient sur des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques (Knudsen et al., 2001) (cf. Tableau 3 page 17).

La séquence IRM T2 echo de gradient ou T2* permet de détecter des microbleeds qui apparaissent comme une perte focale de signal. La prévalence des microbleeds est de 5% dans la

population générale alors qu'elle est de 60% chez les patients ayant présenté une HIC non traumatique. La présence de microbleeds est fortement associée à l'hypertension artérielle (Cordonnier et al., 2007b). Dans le cadre des HIC liées à l'HTA, les microbleeds sont préférentiellement localisés dans les régions cérébrales profondes incluant les ganglions de la base, le thalamus et le tronc cérébral (Greenberg et al., 2009). L'angiopathie amyloïde cérébrale est également fortement liée à la présence de microbleeds, dont leurs présences fait désormais partie des critères diagnostiques. Leurs distributions diffèrent de la microangiopathie hypertensive par leur topographie lobaire, corticale. Un nombre initial élevé de microbleeds serait associé à un risque accru de récurrence d'HIC (Greenberg, 1998; Greenberg et al., 2004). La distribution des microbleeds aide à la distinction entre AAC et HTA chronique. Les patients présentant des HIC multiples, incluant les microbleeds, strictement lobaires, sans HIC dans les régions sous corticales répondent aux critères de Boston d'AAC probable (Knudsen et al., 2001). La mise en évidence d'HIC multiples dans les régions profondes permet le diagnostic d'HIC liée à l'HTA (Lee et al., 2004). En revanche, dans le cas d'HIC à la fois lobaires et sous corticales, la distinction entre HTA sévère et cause mixte (HTA + AAC) est difficile à établir (Smith et al., 2010).

Les données de la littérature concernant la visualisation de l'amyloïde *in vivo* dans le cadre de l'AAC sporadique sont encore restreintes voire absentes dans le cadre de l'utilisation de l'AV45. Quatre études ont étudié la fixation corticale de patients présentant une angiopathie amyloïde possible ou probable grâce au marqueur ¹¹C-Pittsburgh Compound-B. Ces quatre études ont exprimé les valeurs de fixation en volume de distribution et seulement deux d'entre elles ont comparé les valeurs PIB des patients AAC à celles de sujets contrôles ou de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). En 2007, Jonhson et son équipe ont étudié la fixation corticale en PIB de 6 patients présentant une AAC probable, non déments, âgés en moyenne de 68.5 ans à un groupe de 9 patients atteints MA âgés en moyenne de 71.4 ans et à un groupe de 15 sujets

contrôles âgés en moyenne de 72.7 ans (Johnson et al., 2007). Ils ont montré une fixation du marqueur PIB significativement plus importante chez le groupe AAC par comparaison aux sujets contrôles mais significativement plus basse par comparaison aux patients MA. Les auteurs ont mis en évidence un ratio PIB SUV occipital/SUV global plus important chez les patients AAC par comparaison aux patients MA. La deuxième étude a été publiée en 2010 par l'équipe de Dierksen. Ils se sont intéressés à la charge amyloïde des microbleeds visibles chez des sujets présentant une AAC probable (9 avec preuve histologique et 7 uniquement sur IRM), âgés en moyenne de 64 ans (Dierksen et al., 2010). Ils ont montré que la fixation PIB était plus élevée au sein d'un microbleed et qu'il existait un gradient de fixation progressivement décroissant à partir du centre du microbleed. En 2011, Ly et son équipe ont confirmé les deux résultats principaux issus de l'équipe de Johnson en comparant des échantillons de patients plus importants (12 patients avec une AAC possible ou probable (âge moyen 73.9 ans, MMSE moyen 27.3/30), 13 patients MA (âge moyen 73.8 ans, MMSE moyen 20.8) et 22 sujets contrôles (âge moyen 71.8 ans, MMSE moyen 29.3)) (Ly et al., 2010). Enfin, Gurol et al. (2012) ont réalisé une IRM de contrôle un an après la réalisation d'un TEP PIB et d'une IRM initiale chez 11 sujets présentant une AAC probable, âgé en moyenne de 70.9 ans (Gurol et al., 2012). Ils ont observé que les zones présentant une fixation initiale élevée en TEP PIB étaient le siège préférentiel de la survenue d'une nouvelle hémorragie (HIC ou microbleed).

La courte demi-vie du PIB a conduit les équipes de recherche à développer de nouveaux marqueurs dont l'AV45 appelé également florbetapir. La Food and Drug Administration (FDA) (JNM, 2012) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/>) ont approuvé l'utilisation de l'imagerie AV45 en pratique clinique. Ce marqueur fluoré a reçu l'autorisation de mise sur le marché en avril 2013 et sera utilisée en clinique à la fin de l'année 2013. A ce jour aucune étude ne s'est intéressée au profil de fixation d'AV45 chez des patients présentant un HIC primaire. Nous pensons que l'AV45 pourrait être un marqueur diagnostique et un marqueur pronostic utile et facile d'utilisation afin de mieux caractériser l'étiologie des

hémorragies intracérébrales et ainsi distinguer l'angiopathie amyloïde cérébrale de la microangiopathie hypertensive.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal a été de comparer chez des patients ayant présentés une HIC primaire, la fixation cérébrale de l'amyloïde en TEP AV45, entre un groupe de patients ayant présenté une hémorragie intracérébrale lobaire ou cortico-sous-corticale (HIC csc.) et un groupe de patients ayant présenté une Hémorragie IntraCérébrale profonde (HIC p.).

Les objectifs secondaires ont été de comparer les deux groupes en fonction : i) de l'épaisseur corticale et du volume hippocampique, ii), du score de sévérité des lésions de la substance blanche, iii), de la distribution et du nombre de microbleeds ; iv), des performances neuropsychologiques après le troisième mois; v), et enfin de corrélérer les différentes données démographiques, morphologiques, et cliniques avec la fixation d'AV45.

Nous avons fait l'hypothèse que les patients présentant une hémorragie intracérébrale cortico-sous-corticale (HICcsc), dont la topographie oriente vers l'AAC auraient une fixation du marqueur AV45, spécifique de l'amyloïde, plus importante que les patients ayant présentés une hémorragie intracérébrale profonde (HICp), dont le siège est en faveur de l'HTA.

3. POPULATION ET METHODE

Nous avons recruté des patients consécutifs, admis dans l'unité de Neurologie vasculaire du Professeur F. Chollet (Pôle Neurosciences, CHU de Toulouse Purpan, France) pour une HIC symptomatique confirmée par l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM).

Les accords du CPP et de l'Afssaps ont été donnés respectivement le 05/01/2012 et le 06/01/2012. Les inclusions dans l'étude ne sont pas terminées, nous vous exposerons ici les premiers résultats de ce travail.

3.1. Population étudiée

Cette étude monocentrique, prospective et transversale a inclus des patients consécutifs, recrutés au sein du CHU Purpan. Il s'agissait d'inclure des patients avec une hémorragie intracérébrale primaire et répartir ces patients en deux groupes de sujets de patients : un groupe cortico-sous cortical vs un groupe profond.

3.1.1. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

- Obtention du consentement éclairé écrit du patient,
- Age : 40-90 ans,
- Hémorragie intracérébrale primitive, objectivée par l'imagerie cérébrale (TDM et IRM). Le caractère primitif de l'HIC repose sur l'élimination des causes d'HIC secondaire selon un arbre décisionnel (Figure 33). Le Dr N. Raposo et le Dr J.F. Albucher ont vérifié que les HIC inclus dans cette étude étaient de cause primaire,
- Capacités visuelles, auditives (appareillage autorisé) et expression orale ou écrite suffisantes pour la réalisation convenable des tests neuropsychologiques.

Critères de non inclusion

- Femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception,
- Sujets présentant une hémorragie intracérébrale secondaire : malformations vasculaires (malformations artério-veineuse, anévrisme intra-crânien, cavernome, fistule durale), thrombose veineuse cérébrale, tumeur intracérébrale, coagulopathies, vascularites, consommation de toxiques, ramollissement hémorragique d'un infarctus cérébral,

- Sujets présentant une contre-indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrysmes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes),
- Maladie oncologique évolutive,
- Maladie neurologique évolutive entraînant une altération cognitive (sclérose en plaques, maladie de Parkinson, ...),
- Dépression,
- Intoxication éthylique chronique,
- Toxicomanie,
- Affection psychiatrique altérant les capacités de jugement,
- Niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neuropsychologique,
- Problèmes administratifs : impossibilité de donner au sujet des informations éclairées, pas de couverture par un régime de Sécurité Sociale, refus de signer le consentement, patient sous tutelle ou sous curatelle,
- Sujets participant à un autre protocole de recherche.

3.2. Protocole expérimental

Les patients potentiellement incluables ont été informés de cette étude durant leur hospitalisation. Si le patient était éligible et souhaitait participer, une information complète lui a été donnée. Après signature du consentement, le patient a bénéficié lors de son hospitalisation d'une IRM cérébrale et d'un examen TEP-AV45. Un bilan neuropsychologique a été réalisé à trois mois de l'accident vasculaire lors d'une consultation externe.

3.2.1. Visite 1

- Durant l'hospitalisation d'un patient en Neurologie vasculaire, un recueil complet de données médicales a été effectué par le médecin investigateur qui a inclus le patient (National Institute

of Stroke Score (NIHSS) (Brott et al., 1989), échelle de Rankin modifiée (mRs) (Van Swieten et al., 1988), Informant Questionnaire Code on Cognitive Decline in the Eldery (IQCode) (Jorm and Jacomb, 1989), traitement pris avant l'AVC, traitement de la phase aigüe, co-morbidités, facteurs de risque vasculaires, paramètres hémodynamiques de la phase aigüe).

- Une IRM structurale a été réalisée sur la machine de l'Institut Fédératif de Recherche des Sciences du Cerveau de Toulouse. La classification des patients dans l'un des deux groupes a été ensuite contrôlée par un neuroradiologue (Pr F. Bonneville, Service de Neuroradiologie, CHU Purpan, Toulouse). Un hématome était lobaire ou cortico-sous cortical s'il intéressait en majorité le cortex cérébral. Il était profond s'il intéressait majoritairement les noyaux gris centraux, le thalamus, les capsules internes et externes et épargnait le cortex. Dans un but de recherche, l'acquisition des différentes séquences IRM nous a permis d'obtenir des informations plus précises sur le nombre de microbleeds, leurs localisations, l'existence de changements de la substance blanche, mais également d'obtenir des images précises des structures temporales internes.

- IRM structurale :

	Mode	Technique	Temps Echo (ms)	Temps Répétition (ms)	Résolution (mm)	FOV (mm)	Durée (min)
T1	3D	EG (TFE)	3.8	8.3	1x1x1	240x240x170	10,53'
FLAIR	3D	IR	337	8000	1x1x1	220x220x160	4,16'
T2*	2D	EG (FFE)	16	1052	1x1x4	230x182x140	3,12'
R2*	3D	EG (FFE)	Variable 6-60 msec	70	1.8x1.8x1.8	230x187x142	9'

3.2.2. Visite 2

Lors de cette visite un examen TEP a été réalisé au Centre TEP du CHU Purpan (Pr Payoux, Dr Hitzel et Dr Tafani). Pour chaque examen, l'AV-45 [(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-(18)Ffluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methyl benzenamine] a été synthétisé le jour même sous forme de solution injectable avec une concentration de 60 MBq/ML. Un bolus de 5 MBq/kg est administré par voie intraveineuse avec un maximum de 370 MBq en dose absolue. L'acquisition des images s'est faite 50 minutes après l'injection pendant une durée totale de 10 minutes grâce à une caméra TEP (modèle Biograph 6 True POINT HIREZ Siemens™) couplée à un appareil de tomodesitométrie TDM corps entier.

Pour chaque patient inclus, nous avons essayé d'avoir un délai minimum entre la survenue de l'HIC et la réalisation de l'examen TEP AV45.

3.2.3. Visite 3

A ce stade, les patients ont été examinés sur le plan neuropsychologique à 3 mois de l'HIC. L'examen d'une durée approximative de 60 minutes a été identique pour tous les patients.

- *Efficience intellectuelle*
 - Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975),
- *Fonctions exécutives*
 - Test du Trail Making Test, forme A et B (Godefroy and GREFEX, 2008),
 - Test des Fluences verbales (P) et catégorielles (Animaux) (Godefroy and GREFEX, 2008),
 - BREF (Dubois et al., 2000),
 - Empans de chiffres endroit et envers (Wechsler, 1997),
- *Mémoire*
 - Test de RL/RI 16 (Van der Linden et al., 2004c),
 - DMS 48 (Barbeau et al., 2004),
- *Attention*
 - Test du Stroop (Godefroy and GREFEX, 2008),
- *Fonctions instrumentales*
 - Langage [D0 80 (Deloche and Hannequin, 1997b); MT86 (Nespoulous et al., 1992)],

- Praxies idéomotrices et idéatoires [test de Mahieux (Mahieux-Laurent et al., 2009)],
- Négligence [Test des cloches] (Gauthier et al., 1989).

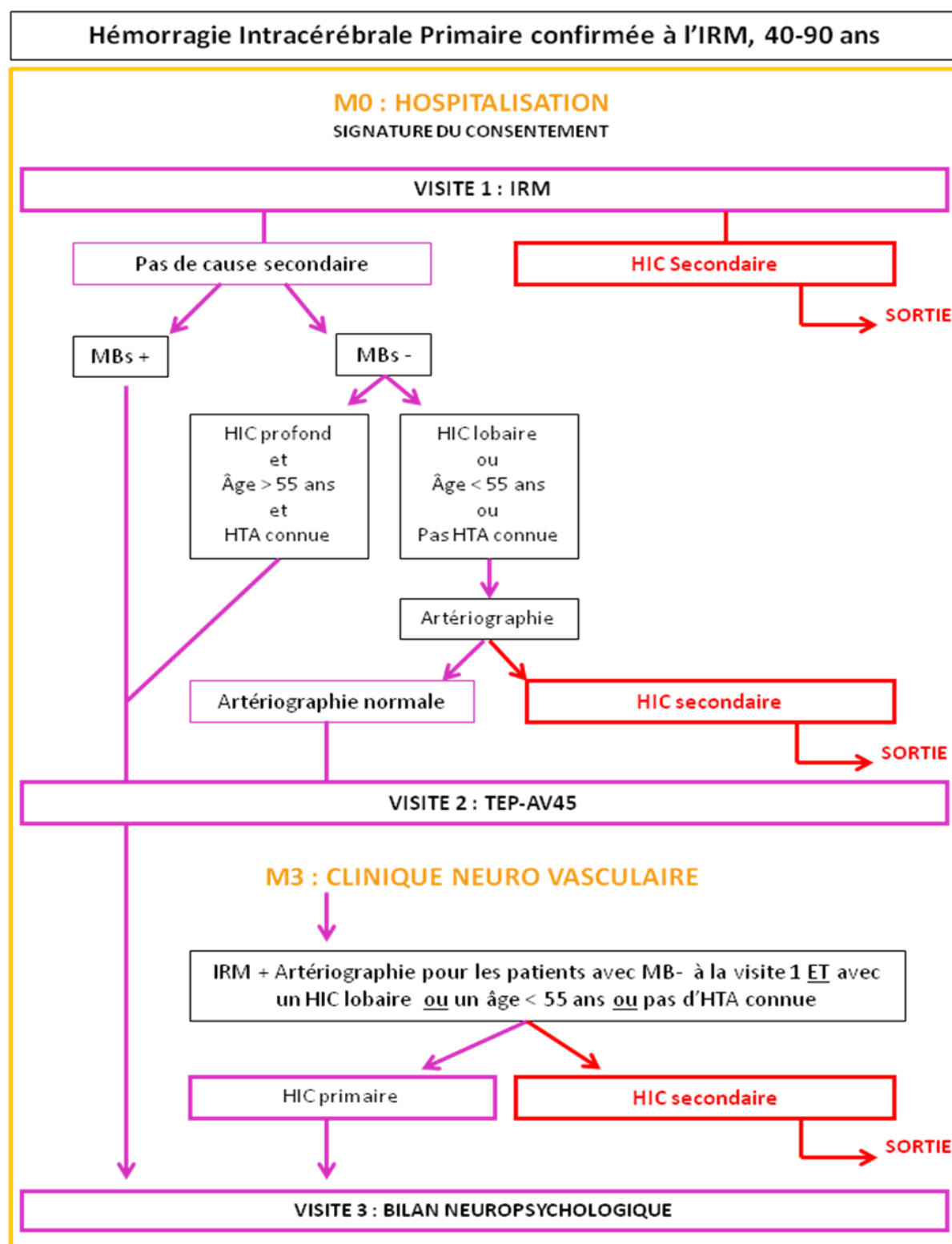


FIGURE 33 : DEROULEMENT ET SUIVI DES PATIENTS

4. ANALYSES STATISTIQUES

4.1. Analyse des données morphologiques

- Epaisseur Corticale

Le logiciel développé par O. Querbes au sein de l'unité INSERM 825 (Querbes et al., 2009) a été utilisé pour l'analyse de l'épaisseur du ruban cortical. Le cerveau a été découpé en 22 zones selon l'atlas de Brodmann (11 gauches et 11 droites (Cortex Sensorimoteur, Cortex Frontal, Broca, Cortex Auditif, Cortex Temporo-mésial, Cortex Pariétal, Cortex Temporo-latéral, Cortex Cingulaire Postérieur, Cortex Cingulaire Antérieur, Cortex Occipital, Insula)). Seuls les hémisphères contralatéraux à la lésion cérébrale ont été analysés et comparés entre les deux groupes.

- Volume hippocampique

Les volumes hippocampiques ont été segmentés automatiquement sous le logiciel FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) selon la méthode de référence (Patenaude et al., 2011). Seuls les volumes hippocampique de l'hémisphère sain ont été considérés et comparés entre les groupes.

- Anomalies de la substance blanche

La sévérité des lésions de la substance blanches a été calculée à partir de l'échelle modifiée de Fazekas (Fazekas et al., 1987). Il s'agit d'une échelle visuelle de semi-quantification des anomalies de la substance blanche. Elle permet ainsi de coter les anomalies de la substance blanche périventriculaire de 0 à 3 points, celles de la substance blanche profonde de 0 à 3 et le nombre de lésions de la substance blanche profonde de 0 à 3 avec un total de ces trois sous-parties allant de 0 à 9 points (Annexe 8).

- Microbleeds, Macrobleeds et Hémosidérose corticale

Le Pr Bonneville, neuroradiologue spécialisée en imagerie neuro-vasculaire a recensé pour chaque patient la présence, le nombre et la topographie des microbleeds sur la séquence T2* grâce à l'échelle BOMBS élaborée par Cordonnier et al. (2009). Cette échelle permet de

répertorier le nombre de microbleeds sur une séquence T2* selon leur taille (5 ou 10 mm), leur localisation et leur caractère certain ou incertain (Annexe 9).

La présence, le nombre et la topographie des macrobleeds a également été évaluée sur la séquence T2* pour chaque patient.

L'hémosidérose corticale a été appréciée pour chaque patient sur la séquence T2*.

L'ensemble de ces données ont été comparées entre les deux groupes de patients avec le test paramétrique T de Student pour échantillons indépendants ou avec le test non paramétrique du Chi² en fonction des variables sélectionnées. Le seuil de $p < 0.05$ a été choisi pour justifier de la significativité de l'ensemble des résultats.

4.2. Analyse des données moléculaires

Les images obtenues en IRM et en TEP AV45 pour chaque sujet de chacun des groupes ont été normalisées et lissées selon un filtre gaussien (8x8x8 mm) grâce au logiciel SPM8. Le template utilisé pour la normalisation des images AV45 a été fourni par le groupe AVID™ (entreprise rachetée par le groupe Lilly™ commercialisant l'AV45) (<http://www.avidrp.com>).

1. Analyse visuelle des images TEP AV45

Dans un premier temps, une analyse visuelle des images TEP AV45 a été réalisée par deux examinateurs indépendants (LSA, DA) en aveugle des données cliniques. Ils ont classé les examens AV45 de manière binaire : examen positif ou négatif. Le coefficient de Kappa de Cohen a été calculé pour mesurer l'accord entre ces observateurs. Selon les critères conventionnels, un κ compris entre 0.0 et 0.20 atteste d'un accord très faible, entre 0.21 et 0.40 d'un accord faible,

entre 0.41 et 0.60 d'un accord modéré, entre 0.61 et 0.80 d'un accord fort et enfin entre 0.81 et 1 d'un accord presque parfait.

2. Analyse quantitative des images TEP AV45

Une méthode quantitative a ensuite été utilisée pour mesurer la fixation d'AV45. La fixation d'AV45 a été déterminée à partir des SUV *Standardized Uptake Value*. Il s'agit du taux de radioactivité comptabilisé sur une région cérébrale prédéfinie (ROI *region of interest*) et correspondant au « nombre de coups » exprimé en valeur absolue. Pour pallier aux variations interindividuelles de SUV, celles-ci sont exprimées en rapport à une zone de référence, supposée libre d'amyloïde. Nous avons choisi le cervelet sans le vermis comme zone de référence comme il est classiquement utilisé dans la littérature (Camus et al., 2012; Fleisher et al., 2011; Johnson et al., 2007; Ly et al., 2010). Ce ratio, appelé SUVr *Standardized uptake value ratio* est donc égal au rapport suivant SUV (ROI_x) / SUV (cervelet sans vermis).

A. Sélection des régions d'intérêts

Nous avons répertorié les SUV dans 13 régions d'intérêts extraites de l'atlas AAL *Automated Anatomical Labeling* (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Les 13 ROIs concernaient les 5 lobes (frontal, temporal, pariétal, occipital et insula), les noyaux gris centraux et le cervelet sans vermis, toutes subdivisées en ROIs gauche et droite à l'exception du cervelet (cf. Tableau 13). Nous avons également calculé le ratio de fixation corticale du lobe occipital sur la SUV globale car deux études en PIB dans l'angiopathie amyloïde cérébrale ont retrouvé un rapport de fixation significativement plus important par comparaison à des sujets témoins ou à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Johnson et al., 2007; Ly et al., 2010).

	ROI
Frontal	Cingulaire antérieur ; frontal inférieur (operculaire ¹ , orbitaire ² , triangulaire ³) ; frontal médian ^{1,2,3} ; frontal supérieur ^{1,2,3} , frontal supérieur médio-orbitaire ; cortex olfactif ; gyrus pré-central ; gyrus rectus ; opercule rolandique ; AMS <i>aire motrice supplémentaire</i> .
Temporal	Amygdale ; gyrus fusiforme ; gyrus de Heschl ; hippocampe ; cortex parahippocampique ; temporal supérieur, inférieur, médian ; temporo-polaire supérieur et médian.
Pariétal	Gyrus angulaire ; gyrus cingulaire médian et postérieur ; pariétal inférieur, supérieur ; lobule para-central ; gyrus post- central, précuneus, gyrus supramarginal.
Occipital	Cortex calcarin ; cuneus ; gyrus lingual ; occipital inférieur, médian, supérieur.
Insula	Insula
Noyaux gris	Pallidum ; putamen ; thalamus ; noyau caudé.
Cervelet vermis sans	Cervelet (subdivisé en 9 sous-régions)

TABLEAU 13 : LISTE DES ROI

Dans cette étude, nous nous attendons à un biais inhérent à la présence de l'HIC. La zone de l'HIC est le siège d'une hypofixation importante pouvant donc amener à un biais de quantification de la fixation d'AV45 compte tenu de volumes d'HIC variables entre les sujets et entre les groupes. C'est pour cette raison que nous avons choisi de mener nos analyses uniquement sur l'hémisphère controlatéral à l'HIC.

B. Analyse de la SUV au niveau des régions corticales controlatérales

La méthode d'analyse décrite dans ce paragraphe correspond à la méthode classiquement utilisée dans la littérature.

Pour chaque sujet, un CT scan a été obtenu pendant l'acquisition des données TEP. Les images CT scan/AV45 ont donc été acquises sur la même machine au même moment. Après un recalage matriciel, les images CT scan et AV45 sont rentrées dans un espace commun. Les images du CT scan ont été utilisées pour calculer la matrice de coregistration vers les images T1. Cette matrice a ensuite été appliquée aux images AV45. Ainsi toutes les images AV45 ont été dans le référentiel spatial T1 du sujet. Enfin les images T1 ont été utilisées afin de calculer la matrice de

coregistration linéaire vers le template T1 MNI (Montreal Neurological Institute). Cette matrice de coregistration a été ensuite appliquée aux images AV45/T1. Ainsi nous avons obtenu des images AV45 dans le référentiel MNI. Dès lors, il s'agissait d'extraire les valeurs SUV des 13 ROI sélectionnées à partir d'un script élaboré sous FSL puis de les normaliser en fonction du cervelet. Le ratio de fixation corticale du lobe occipital sur la SUVr globale a été calculé. Cette analyse nous a ainsi permis de quantifier l'AV45 dans l'hémisphère sain pour chaque patient. Les SUVr ont ensuite été rassemblées par groupe pour une comparaison statistique intergroupe avec un test T de Student (seuil de significativité $p < 0.05$).

C. Analyse de la SUV dans la substance blanche

La première étape a consisté en une segmentation automatique de la substance blanche et de la substance grise. Ces analyses ont été lancées à partir du logiciel FSL. Les images segmentées de la substance blanche issues et recalées pour tous les sujets dans l'espace MNI (cf. procédure 2.B.) ont été utilisées afin de calculer les valeurs de SUV au sein de la substance blanche. Seules les valeurs de SUV dans l'hémisphère controlatéral à la lésion ont été considérées. Ces valeurs ont été normalisées en fonction du cervelet et ont été ensuite rassemblées par groupe pour une comparaison statistique intergroupe avec un test T de Student (seuil de significativité $p < 0.05$).

D. Analyse de la SUV dans l'hématome et dans l'œdème cérébral

Nous avons réalisé pour chaque patient une segmentation manuelle de l'hématome intracérébrale (cf. Figure 34). En utilisant le logiciel de visualisation d'images MRICron (www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/), nous avons ainsi délimité manuellement le volume de l'hématome coupe par coupe chez chaque sujet sur la séquence IRM T1 3D en axiale. La même procédure a été réalisée pour la segmentation de l'œdème cérébral sur la séquence IRM FLAIR 3D en axiale préalablement coregistrée sur le T1 du patient (cf. Figure 35).

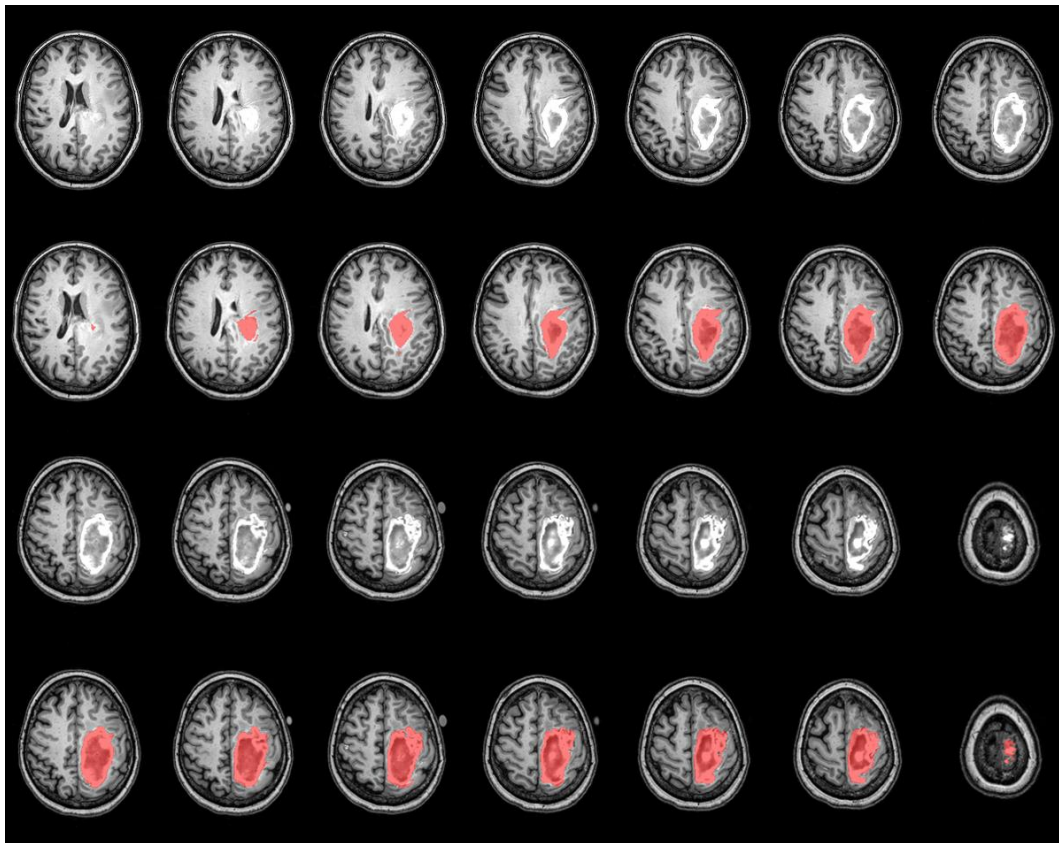


FIGURE 34 : EXEMPLE D'UNE SEGMENTATION MANUELLE D'UN HEMATOME LOBAIRE (PATIENT FB01) SUR SEQUENCE T1 3D, COUPES AXIALES 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 201.

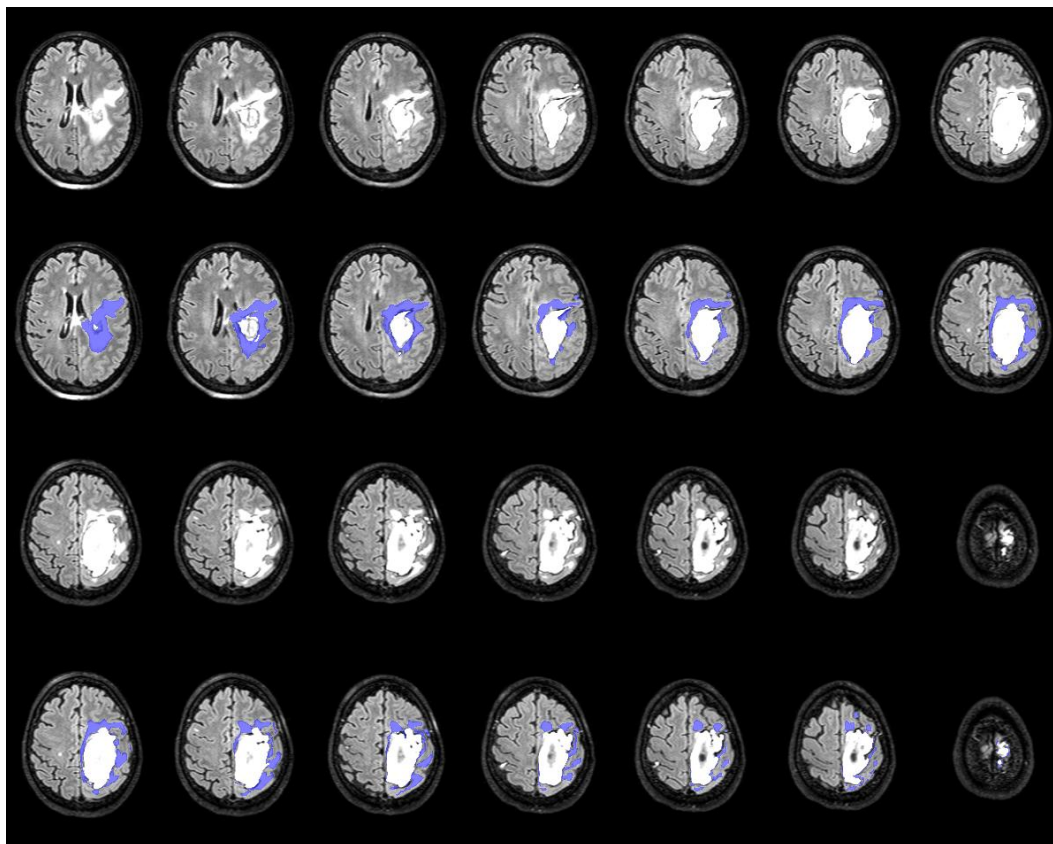


FIGURE 35: EXEMPLE D'UNE SEGMENTATION MANUELLE DE L'OEDEME CEREBRAL (PATIENT FB01) SUR SEQUENCE T1 3D, COUPES AXIALES 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 201.

4.3. Corrélations

Des corrélations ont été réalisées dans chaque groupe de sujets, à partir du test de Pearson afin d'apprécier les relations entre les valeurs de SUVr sur le cortex cérébral de l'hémisphère sain et les variables démographiques (âge et le niveau socio-culturel (exprimé en années)), cliniques (score IQCode, score au Mini Mental State Examination (MMSE)), et morphologiques (score de Fazekas, score BOMBS). Le seuil de $p < 0.05$ a été choisi pour justifier de la significativité des résultats.

4.4. Analyse des données neuropsychologiques

Le bilan neuropsychologique a été administré au troisième mois de l'HIC. Les scores cognitifs alors disponibles ont été comparés entre les deux groupes en utilisant le test non paramétrique du Mann Whitney pour groupes indépendants. La valeur seuil de $p < 0.05$ a été choisi pour justifier de la significativité des résultats. L'altération neuropsychologique sévère chez quelques patients a empêché la réalisation de certains tests cognitifs. De ce fait, nous avons considéré la performance comme pathologique et un score brut équivalent à une performance égale à -3 déviation standard en fonction des normes établies a été attribué.

5. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX*

5.1. Population étudiée

Entre le 16 janvier 2012 et le 11 mai 2013, 93 victimes d'une hémorragie intracérébrale ont été recensées dans le service de Neurologie vasculaire du CHU Purpan. Sur ces 93 patients, 18 ont été exclus en raison d'une cause secondaire de saignement et 41 n'ont pas remplis les critères d'éligibilité de l'étude. 34 patients avec une HIC primaire ont été inclus dans l'étude. 3 sont sortis

d'étude ; 15 ont été classés par un neuroradiologue comme présentant une hémorragie lobaire ou cortico-sous corticale, 16 comme ayant présenté une hémorragie profonde. Sur ces 31 patients, 3 sont en attente d'un examen TEP-AV45. Les données de ces 3 patients ne seront pas incluses dans les analyses statistiques.

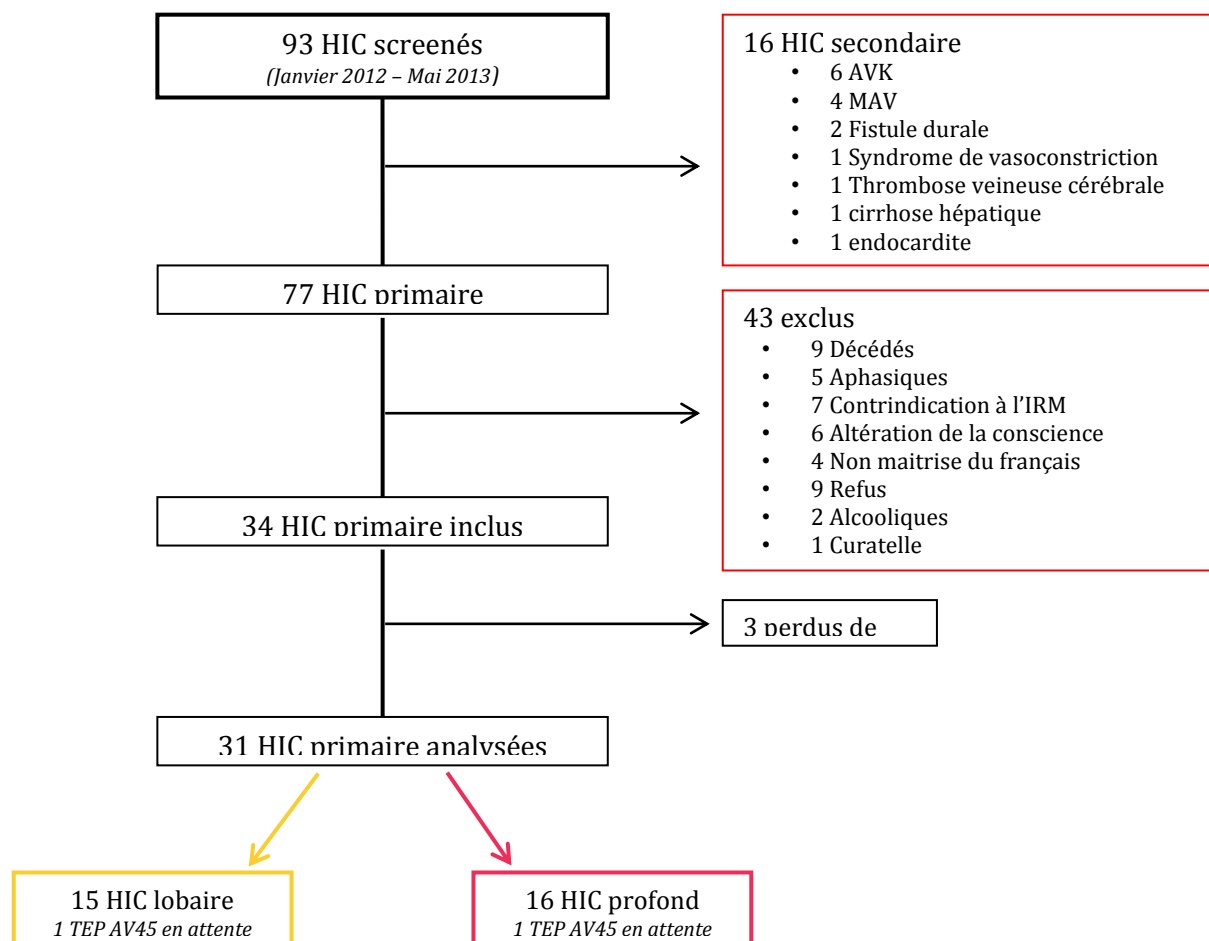


FIGURE 36: RECRUTEMENT DES PATIENTS

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de patients sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation ou encore le score IQCode testant l'existence d'une altération cognitive préexistante à l'évènement vasculaire (cf Tableau 14). A l'inclusion, les scores de NIHSS, de Rankin modifié et de Glasgow n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes. Sur le plan des facteurs de risque cardiovasculaire, l'hypertension artérielle et le tabagisme ont été significativement plus représentés chez le groupe HIC profond par

comparaison au groupe HIC csc. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes sur la fréquence du diabète, de la dyslipidémie, de l'obésité ou encore sur la consommation d'alcool. La répartition allélique dans les deux groupes de patients a indiqué une prédominance de l'allèle $\epsilon 3$, suivi par $\epsilon 4$ et $\epsilon 2$ respectivement.

	HIC csc. n=13	HIC p. n=15	valeurs de p
Jours entre HIC et IRM *	16,3 (10,5 ; 3-39)	19 (19,3 ; 3-80)	0,674
Jours entre HIC et TEP AV45 *	46,3 (38,1 ; 12-126)	47,3 (42,8 ; 11-149)	0,953
Jours entre HIC et BNP *	106,1 (20,10 ; 92-149)	116,4 (11,6 ; 100-133)	0,200
Age (DS, rang)	64,23 (13,71; 34-83)	63,40 (13,24; 40-84)	0,872
Sexe	5F/8H	3F/12H	0,280
Années études (DS, rang)	10,77(2,89 ; 5-14)	12 (4 ; 9-20)	0,366
IQCode †	3,29 (0,49)	3,17 (0,26)	0,430
NIHSS à l'inclusion	5,08 (5,18; 0-16)	5,93 (5,66 ; 0-22)	0,690
mRs à l'inclusion	2,62 (1,66 ; 0-5)	3 (1,60 ; 1-5)	0,538
Glasgow à l'inclusion	14,67 (0,65 ; 13-15)	14,86 (0,36 ; 14-15)	0,357
FRCV (%)			
HTA	38,46	86,67	0,008
Diabète	0	6,67	0,343
Dyslipidémie	15,38	26,27	0,468
Obésité	8,33	7,14	0,916
Tabagisme	0	26,67	0,044
Alcool	23,08	46,67	0,102
Antiagrégant/Anticoagulant (n)	2/1	1/1	0,502
Génotype de l'ApoE (n) ‡			
E3/E3	7	11	0,173
E2 et/ou E4	6	3	0,173
* 1 patient HIC csc. et 1 patient HIC p. ont été vu à distance de leur HIC (respectivement 421 et 678 jours) et n'ont pas été inclus dans cette analyse statistique †, 5 données manquantes (3 dans le groupe HIC csc. et 2 dans le groupe HIC p.) ‡, 1 donnée manquante dans le groupe HIC p. HIC csc., Hémorragie IntraCérébrale cortico-sous corticale ; HIC p., Hémorragie IntraCérébrale profonde ; BNP, Bilan neuropsychologique ; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale ; mRs, modified Rating scale; IQCode, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; FRCV, Facteur de risque cardio-vasculaire			

TABEAU 14 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS INCLUS

Un tableau récapitulatif des données démographiques et d'imageries est donné en annexe 10 pour chaque groupe de patients.

5.2. Données morphologiques des Hémorragies intracérébrales

5.2.1. Caractéristiques des hématomes et de l'œdème cérébral

Le volume moyen des hématomes du groupe cortico-sous cortical était de $39005 \text{ mm}^3 (\pm 23611)$. Il était significativement plus important que celui du groupe profond ($9781 \text{ mm}^3 \pm 6743$) ($T=4.59, p<0.001$). Ces volumes lésionnels représentaient respectivement $2.20 \% (\pm 1.33)$ et $0.61 \% (\pm 0.44)$ du volume total du cerveau.

L'œdème cérébral a été également significativement plus important chez le groupe HIC cortico-sous cortical par comparaison au groupe HIC profond ($T=2.17, p=0.039$). Les volumes moyens étaient de $53856 \text{ mm}^3 (\pm 36887)$ dans le groupe HIC csc. et de $26631 \text{ mm}^3 (\pm 20381)$ dans le groupe HIC p.

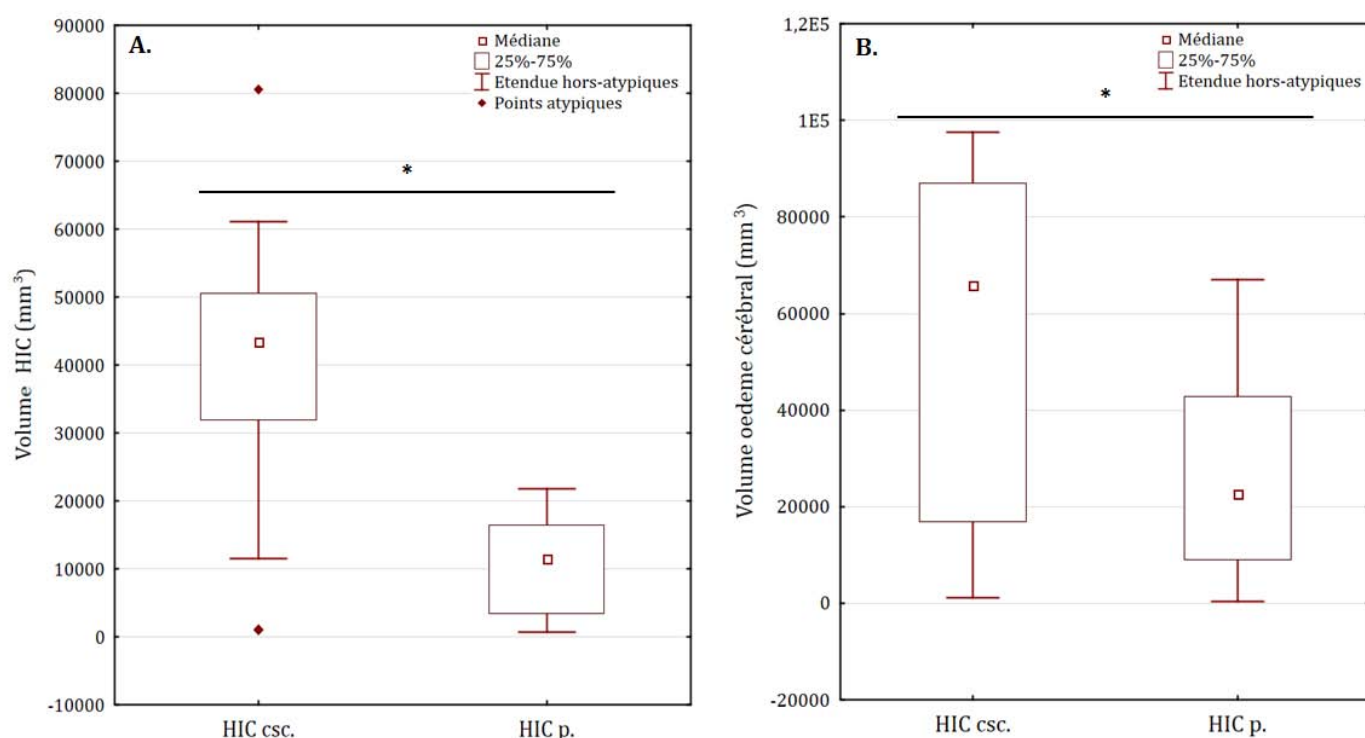


FIGURE 37 : REPRESENTATION DE LA DISPERSION DES VOLUMES DES HIC ET DE L'OEDEME CEREBRAL

A. Volume moyen des HIC csc. et HIC p.

B. Volume moyen de l'œdème cérébral des HIC csc. et HIC p.

5.2.2. Hémorragies intracérébrales, Epaisseur corticale et volume hippocampique

• Epaisseur corticale

Aucune différence significative n'a été objectivée entre les deux groupes de patients sur l'épaisseur corticale de l'hémisphère sain dans les 22 zones de Brodmann sélectionnées. L'épaisseur du ruban cortical moyen sur l'hémisphère sain était de 2.36 mm (± 0.51) et de 2.24 mm (± 0.49) chez le groupe profond.

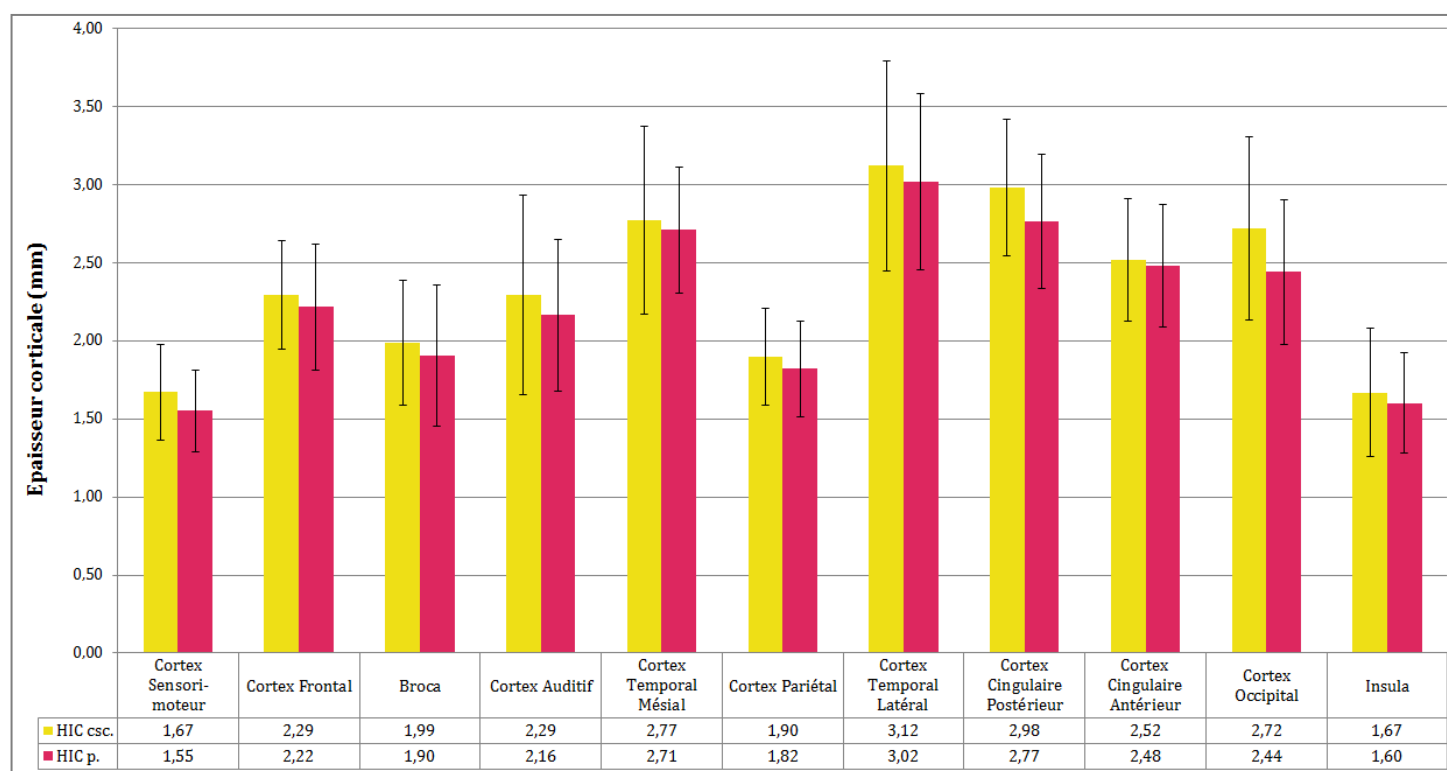


FIGURE 38 : EPAISSEUR CORTICALE MOYENNE SUR L'HEMISPHERE SAIN CHEZ LE GROUPE HIC CSC. ET HIC P.

• Volume hippocampique

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes de patients sur le volume hippocampique de l'hémisphère sain ($T=2959.80$; $p=0.280$). Le volume hippocampique moyen du groupe HIC csc. était de 4198.7 mm³ (± 955.4) et de 4012.5 mm³ (± 618.2) dans le groupe HIC p.

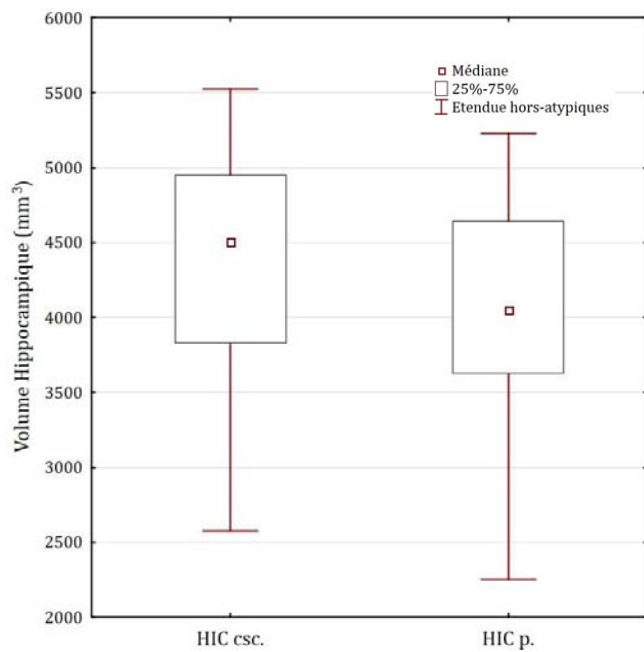


FIGURE 39 : REPRESENTATION DE LA DISPERSION DES VOLUMES HIPPOCAMPIQUES DE L'HEMISPHERE SAIN CHEZ LES GROUPES DE PATIENTS

5.2.3. Hémorragies intracérébrales et lésions de la substance blanche

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de patients sur l'échelle de Fazekas ($T=0.72$, $p=0.477$). Le score moyen dans le groupe HIC cortico-sous cortical a été de 6.46 points sur 9 points (± 2.50 ; rang 3-9) et de 5.73/9 dans le groupe HIC profond (± 2.80 ; 0-9).

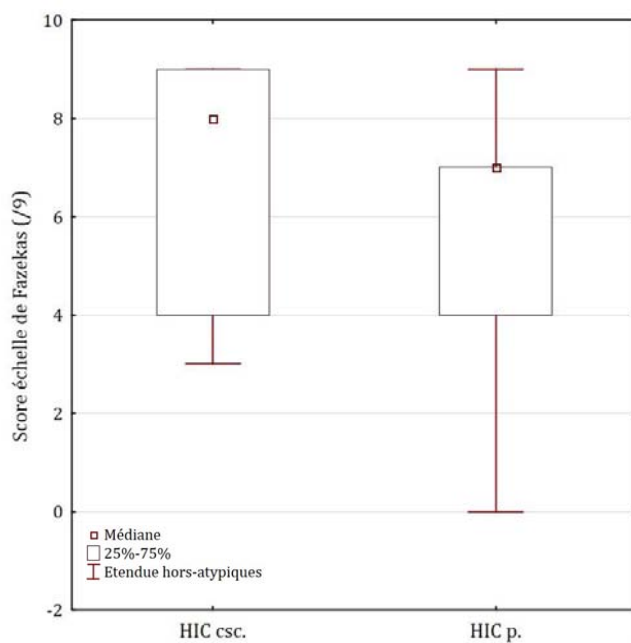


FIGURE 40 : REPRESENTATION DE LA DISPERSION DES SCORES DE FAZEKAS CHEZ LE GROUPE HIC CSC. ET LE GROUPE HIC P.

5.2.4. *Hémorragies intracérébrales et Microbleeds, Macrobleeds et Hémosidérose corticale*

- **Microbleeds**

Lorsque les deux groupes de patients ont été comparés sur le nombre total de microbleeds recueillis à l'échelle BOMBS, aucune différence significative n'a été observée ($T=1.54$, $p=0.137$). Si le nombre de MBs était regardé au niveau de leurs topographies, les patients avec une hémorragie cortico-sous corticale avaient un nombre significativement plus grand de microbleeds corticaux par comparaison aux patients avec une hémorragie profonde ($T=2.09$, $p=0.047$). A l'inverse, le nombre de microbleeds dans les noyaux gris centraux et le thalamus étaient significativement plus important chez les patients avec un HIC p. par comparaison aux patients HIC csc ($T=-2.60$, $p=0.015$). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de sujets sur le nombre de microbleeds sous-tentorial.

- **Macrobleeds**

Lorsque les deux groupes de patients ont été comparés sur le nombre total de macrobleeds, aucune différence significative n'a été objectivée ($T=1.79$, $p=0.085$). Cependant, les patients avec un hématome csc. avaient un nombre de macrobleeds corticaux significativement plus important que les patients avec un HIC profond ($T=2.38$, $p=0.025$). Aucune différence n'a été montrée sur le nombre de macrobleeds entre les deux groupes dans les noyaux gris centraux et le thalamus ou en sous tentorial (respectivement ($T=-0.93$, $p=0.487$; $T=1.79$, $p=0.361$)).

- **Hémosidérose corticale**

Les patients du groupe HIC csc. ont été significativement plus nombreux à présenter une hémosidérose corticale par comparaison au groupe de patients avec un HIC profond ($T=5.79$, $p=0.016$).

	HIC csc.	HIC p.	Valeurs T	p
Microbleeds corticaux	16,77 (27,92)	1,67 (3,20)	2,09	0,047
Microbleeds NGC + Thalamus	0,62 (1,56)	3,87 (4,26)	-2,60	0,015
Microbleeds sous-tentorial	1,38 (3,84)	1,27 (2,22)	0,10	0,920
Total Microbleeds	20,15 (32,28)	7 (7,40)	1,54	0,137
Macrobleeds corticaux	1,23 (2,01)	0	2,38	0,025
Macrobleeds NGC + Thalamus	0,154 (0,38)	0,267 (0,46)	-0,71	0,487
Macrobleeds sous-tentorial	0	0,07 (0,26)	-0,93	0,361
Total Macrobleeds	1,38 (2,18)	0,33 (0,62)	1,79	0,085
	HIC csc.	HIC p.	Valeurs Chi ²	p
Hémosidérose corticale (n)	6	1	5,79	0,016
NCG, Noyaux Gris Centraux				

TABEAU 15 : NOMBRE MOYEN DE MICROBLEEDS, MACROBLEEDS ET HEMOSIDEROSE CORTICALE CHEZ LES PATIENTS HIC CSC. ET HIC P.

5.3. Hémorragies intracérébrales et TEP AV45

5.3.1. Analyse visuelle des examens TEP AV45

En analyse visuelle, deux examinateurs indépendants en aveugle des données cliniques, ont classé 15/28 examens TEP comme AV45 positifs et 5/28 examens TEP comme AV45 négatifs. Le coefficient Kappa de Cohen était de 0.36 attestant d'un « accord inter-juge faible » selon les critères conventionnels ($\kappa=0.36$, IC 95%).

E2 \ E1	TEP AV45 Positifs	TEP AV45 Négatifs
TEP AV45 Positifs	15	6
TEP AV45 Négatifs	2	5

TABEAU 16 : ANALYSE VISUELLE DES EXAMENS TEP AV45

E1, Examineur 1 ; E2, Examineur 2.

Dans le groupe des HIC superficiels, l'examineur 1 classait 6/13 examens TEP AV45 positifs et l'examineur 2 en classait 11/13. Dans le groupe des HIC profonds, l'examineur 1 classait 11/15 examens AV45 positifs et l'examineur 2 en classait 6/15.

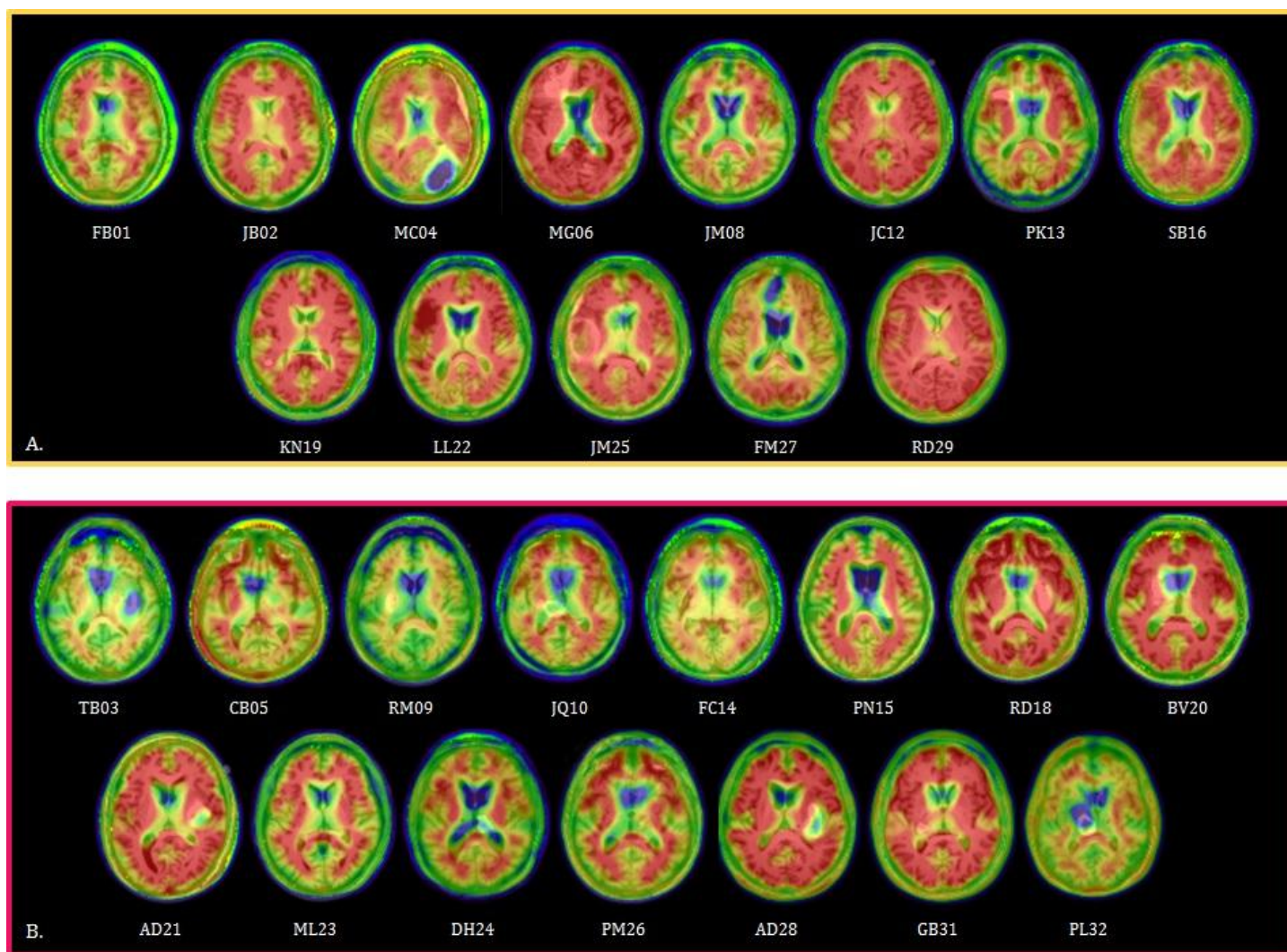


FIGURE 41 : TEP AV45

A. Groupe HIC csc.

B. Groupe HIC p.

5.3.2. Analyse quantitative des images TEP AV45

- Analyse de la SUV globale au niveau des régions corticales

Lorsque les SUVr ont été quantifiées sur l'hémisphère sain, la SUVr corticale globale des patients HIC csc. était de 1.24 (± 0.12) et de 1.17 (± 0.10) dans le groupe HIC p. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces deux valeurs ($T=1.78$, $p=0.09$).

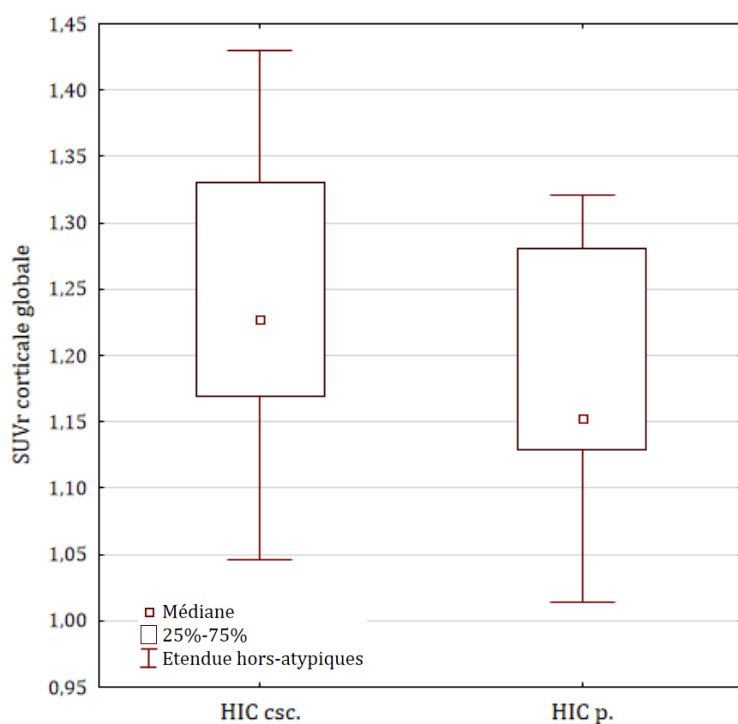


FIGURE 42 : TEP AV45, FIXATION CORTICALE GLOBALE DE L'HEMISPHERE SAIN EXPRIMEE EN SUV_R

Lorsque les SUVr entre les deux groupes de sujets ont été comparées sur les 6 régions d'intérêts, seul le cortex frontal a montré une différence significative en faveur d'une valeur supérieure de fixation d'AV45 dans le groupe HIC csc. ($T=3.09$, $p=0.004$) par comparaison aux patients HIC p. Aucune différence significative n'a été objectivée sur le rapport de fixation occipital/global dans l'hémisphère sain ($T=-0.65$, $p=0.520$).

	HIC csc. (DS)	HIC p. (DS)	valeur T	<i>p</i>
Frontal	1,19 (0,11)	1,07 (0,09)	3,09	0,004
Occipital	1,30 (0,16)	1,23 (0,12)	1,17	0,254
Insula	1,29 (0,17)	1,22 (0,13)	1,30	0,204
Temporal	1,19 (0,12)	1,13 (0,11)	1,23	0,229
Pariétal	1,24 (0,12)	1,17 (0,15)	1,22	0,233
Noyaux Gris centraux	1,27 (0,18)	1,22 (0,14)	0,84	0,409
Occipital/Globale	1,04 (0,06)	1,06 (0,05)	-0,65	0,520

TABEAU 17 : TEP AV45, FIXATION MOYENNE SUR 6 REGIONS D'INTERETS EXPRIMEE EN SUV_R ET SUR LE RAPPORT DE FIXATION OCCIPITAL/GLOBALE

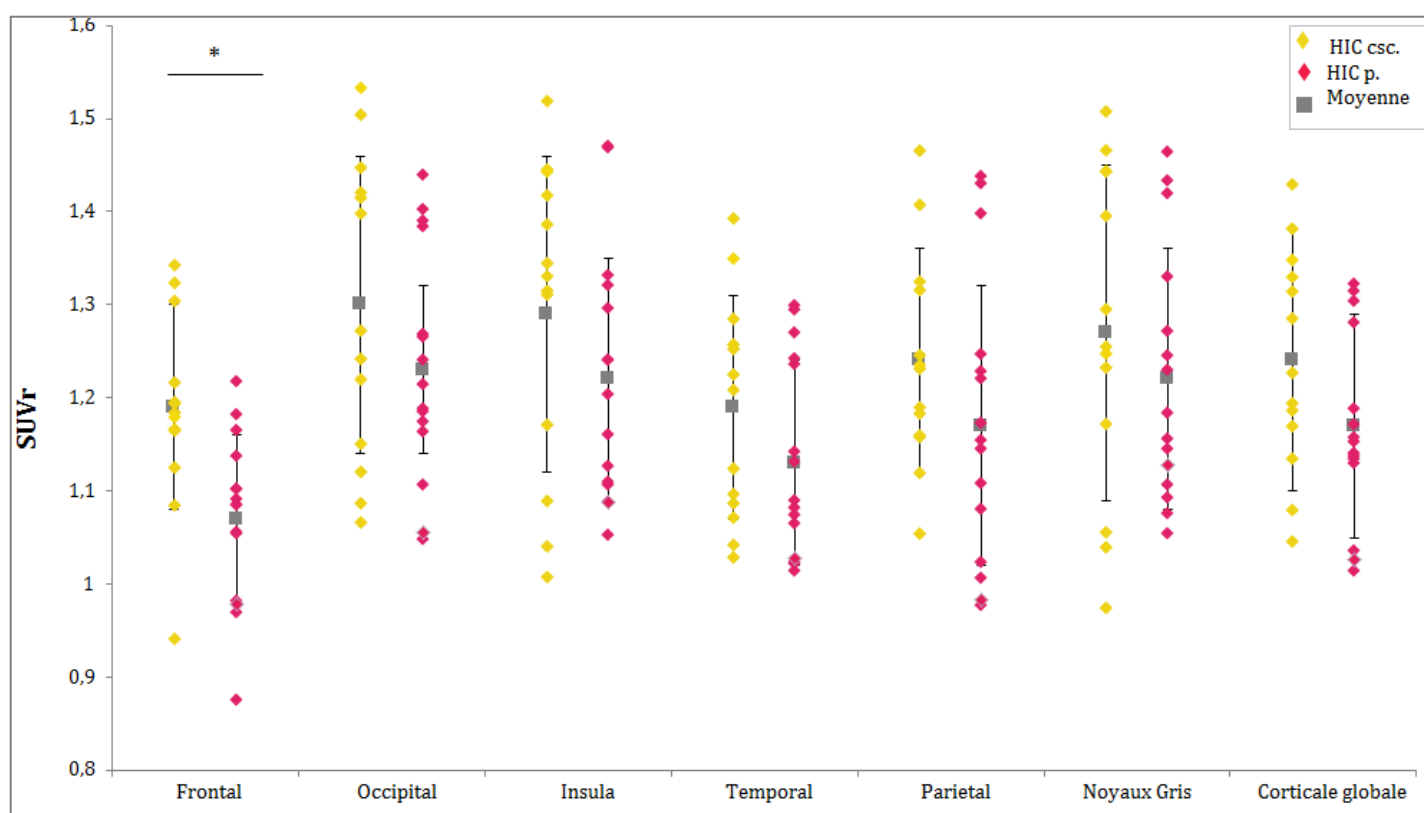


FIGURE 43 : SUV_R INDIVIDUELLE SUR LES 6 REGIONS D'INTERETS ET SUV_R INDIVIDUELLE CORTICALE GLOBALE

*, $p < 0.05$

- Analyse de la SUV dans la substance blanche

Les valeurs de fixation retrouvées dans la substance blanche n'ont pas différé entre les deux groupes de patients ($T=0.12$, $p=0.90$). Ces SUVr étaient significativement plus grandes que celles observées dans le cortex cérébral ($T=-9.79$, $p<0.001$). Dans la substance blanche, la SUVr moyenne du groupe HIC csc. était de $1.55 (\pm 0.17)$ et de 1.54 dans le groupe profond (± 0.17).

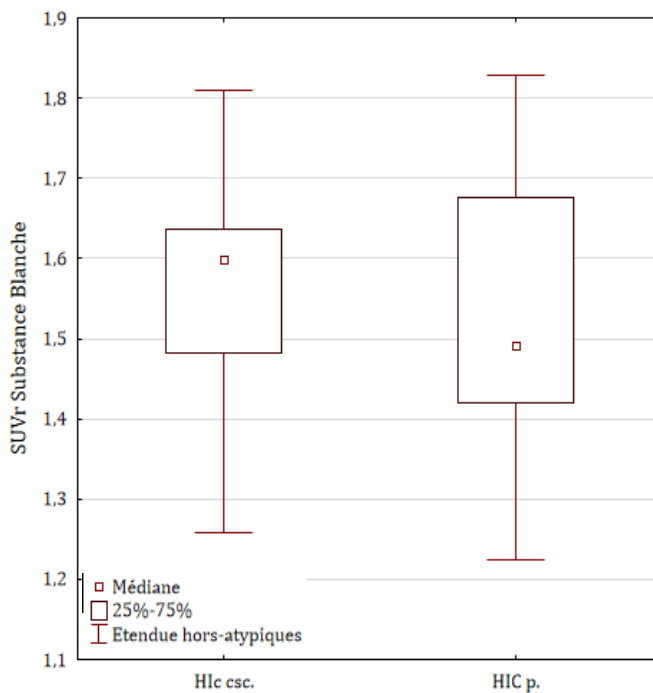


FIGURE 44 : REPRESENTATION DES DISPERSIONS DES SUVr DANS LA SUBSTANCE BLANCHE CHEZ LES DEUX GROUPES DE PATIENTS

- Analyse de la SUV dans l'hématome et dans l'œdème cérébral

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les SUVr dans l'HIC et dans l'œdème cérébral entre les deux groupes de patients. La SUVr dans l'HIC était de $0.78 (\pm 0.41)$ chez le groupe HIC csc. et de $0.96 (\pm 0.35)$ dans le groupe HIC p. ($T=-1.27$, $p=0.22$). La SUVr dans l'œdème cérébral était quantitativement plus importante mais que celles retrouvées dans la lésion, dans les régions corticales controlatérales, mais non significative entre les deux groupes avec des moyennes respectives de $1.31 (\pm 0.21)$ et de $1.35 (\pm 0.28)$ ($T=-0.40$, $p=0.69$).

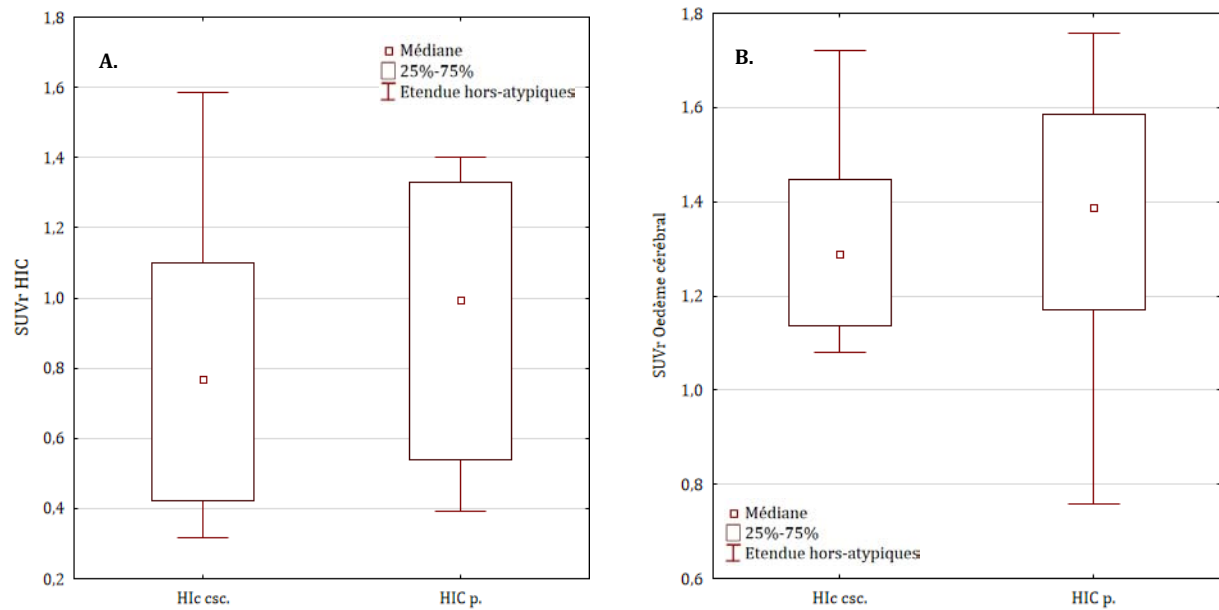


FIGURE 45 : DISPERSION DES SUVR CHEZ LES DEUX GROUPES DE PATIENTS

A. SUVR dans la lésion cérébrale

B. SUVR dans l'œdème cérébral

5.4. Corrélations anatomo-cliniques et SUVR corticale globale

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence chez le groupe HIC csc. et chez le groupe HIC p. entre les valeurs de fixation corticale en AV45 (exprimées en SUVR) et les variables démographiques (âge et niveau socio-culturel), cliniques (score IQCode, score MMSE) et morphologiques (score de Fazekas, score BOMBS).

5.5. Performances neuropsychologiques

L'examen neuropsychologique a été réalisé en moyenne à 113 jours (± 16) de l'hémorragie cérébrale. 10 patients du groupe HIC csc. ont été comparés à 10 patients HIC p. sur le test non paramétrique de Man Whitney. A ce jour, tous les patients inclus n'ont pas encore été évalués à

distance de l'HIC. 8 patients seront examinés sur le plan neuropsychologique entre juillet et septembre 2013.

3 patients ont présenté une altération cognitive sévère et remplissaient les critères de démence. 2 de ces patients avaient un hématome lobaire avec un diagnostic clinique d'AAC probable. Les scores IQCode chez ces deux patients étaient de 4.46 et de 3.61 suggérant une altération cognitive préexistante à l'HIC. Le troisième patient avait un hématome profond avec un score IQCode de 3.23, ce qui supposait un fonctionnement cognitif antérieur à l'HIC normal. Dès lors, l'altération cognitive sévère objectivée lors du bilan neuropsychologique pouvait suggérer l'entrée dans une démence de type vasculaire.

D'un point de vue qualitatif, 4 patients présentaient un trouble du langage léger à moyen. Ces déficits n'ont pas empêché la réalisation de tests verbaux. Deux patients présentaient un hématome cortico-sous cortical avec une atteinte du lobe temporal gauche. Dans le groupe profond, les lésions étaient capsulo-thalamique et thalamique gauche. Trois de ces patients étaient pris en charge sur le plan orthophonique et un patient a repris une rééducation après la consultation. Les patients dont l'atteinte phasique était majeure ont été exclus à la phase aiguë de l'HIC (n=5).

Du fait de troubles cognitifs sévères, 4 patients ont échoué à certains tests cognitifs. Ainsi à 10 épreuves cognitives, des scores brutes équivalents à -3DS ont été attribués. Ces scores appartenaient aux 3 patients considérés comme déments et à un patient du groupe HIC csc.

Seules 2 variables sur 24 ont différencié les HIC csc. des HIC p. Le test du Mini Mental State Examination a objectivé une diminution de l'efficacité intellectuelle globale chez le groupe HIC csc. par comparaison au groupe HIC p. avec des scores moyens respectifs de 22.30 (± 4.72) et de 26.30 points sur 30 (± 5.42). A l'inverse, les patients HIC csc. ont été significativement plus

rapide sur le temps d'exécution à la planche lecture du test du Stroop. Aucune différence n'a été mise en évidence sur le score de dépression entre les deux groupes.

	HIC csc. n=10 (DS)	HIC p. n=10 (DS)	Z	p
Efficienc globale				
MMSE	22,30 (4,72)	26,30 (5,42)	-2,34	0,019
Mémoire				
Rappel Libre				
RL/RI-16, somme des 3 rappels	21,04 (10,99)	21,67 (11,41)	-0,04	0,97
RL/RI-16, rappel différé	9,94 (1,42)	9,57 (4,65)	-0,23	0,82
Rappel Indicé				
RL/RI-16, somme des 3 rappels totaux	42,70 (5,08)	38,40 (12,31)	0,45	0,65
RL/RI-16, rappel différé total	14,82 (1,42)	13,56 (3,93)	0,45	0,65
Reconnaissance				
RL/RI-16, score de reconnaissance	15,56 (0,73)	15,03 (1,62)	0,53	0,6
DMS 48, score set 1	40,70 (8,11)	44,50 (5,82)	-1,51	0,13
DMS 48, score set 2	40,60 (6,33)	43,30 (6)	-1,17	0,24
Exécutif				
BREF	13.20 (5.09)	15.90 (2.42)	-0,98	0,39
Vitesse de traitement de l'information				
Stroop, Dénomination temps	96,22 (24,90)	87,70 (29,22)	0,86	0,71
Stroop, Lecture temps	60,89 (8,58)	67,60 (24,11)	-0,37	0,004
TMTA, temps	115 (91,13)	40,70 (23,73)	2,83	0,33
Flexibilité				
TMTB-A temps	136,33 (97,75)	95,70 (88,52)	1,35	0,18
TMTB-A erreur	1,39 (1,46)	0,18 (0,57)	1,76	0,08
Inhibition				
Stroop, I-D temps	116,33 (71,66)	207,80 (374,36)	0,61	0,54
Stroop, I-D ENC	3,70 (5,44)	2,81 (5,26)	0,2	0,84
Initiation				
Fluence verbale formelle (P)	12,50 (6,22)	14,50 (8,76)	-0,3	0,76
Fluence verbale catégorielle (Animaux)	20,10 (8,66)	24,70 (12,38)	-0,76	0,45
Mémoire de travail				
Empans auditivo-verbaux endroit	4,50 (0,97)	5,20 (1,32)	-1,21	0,23
Empans auditivo-verbaux envers	3,60 (1,17)	4 (1,33)	-0,68	0,5
Attention				
Attention sélective				
TMTA, erreur	0,30 (0,67)	0,54 (0,75)	-0,68	0,5
Stroop Dénomination, erreur	0,94 (1,12)	0,37 (0,89)	1,22	0,22

Héminégligence				
Cloches, temps	200,60 (93,84)	169,80 (63,70)	0,68	0,5
Cloches, omissions	2,40 (2,27)	3,70 (7,66)	0,79	0,43
Fonctions instrumentales				
Langage				
D0 80	71,10 (9,60)	74,10 (7,84)	-1,1	0,27
Praxies				
Score de Mahieux	22,60 (0,97)	22,11 (2,67)	-0,26	0,79
Thymie				
MADRS	3,60 (4,09)	3,30 (3,43)	0,11	0,91
MMSE, Mini Mental State Examination; RL/RI-16, Rappel Libre/Rappel Indiqué-16 items; TMT, Trail Making Test; D0 80, Dénomination 80 images; MADRS, Montgomery Åsberg Depression Rating Scale				

TABLEAU 18 : DONNEES NEUROPSYCHOLOGIQUES DES PATIENTS HIC CSC. ET HIC P.

6. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons évalué la capacité de l'AV45 à fixer *in vivo* l'amyloïde cérébrale dans deux populations de patients ayant présentés une hémorragie cérébrale primaire dont le siège de la lésion était lobaire ou profond.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de patients sur la SUVr corticale globale. Lorsque les valeurs ont été regardées au niveau des 6 régions d'intérêts, une fixation corticale frontale a été significativement plus importante chez le groupe cortico-sous cortical par comparaison au groupe des hématomes profonds. L'examen neuropsychologique a montré de discrètes différences entre les deux groupes de patients.

1. Cognition des Hémorragies IntraCérébrales primaires

Il existe très peu de données sur la relation entre l'hémorragie intracérébrale et la cognition. Les quelques recherches se sont centrées sur l'étude de l'angiopathie amyloïde cérébrale et ont

établi des corrélations entre des données anatomopathologiques et des scores cognitifs. Cependant, beaucoup d'entre elles ont comme facteur confondant la maladie d'Alzheimer et un âge d'inclusion élevé. En 2003, Thal et al., ont conclu à un effet spécifique de l'AAC sur le score à la CDR (Clinical Dementia Rating scale) chez des patients autopsiés, âgés entre 61 et 97 ans. Ce résultat a néanmoins disparu lorsque la MA a été introduite comme covariable dans le modèle (Thal et al., 2003). Pfeiffer et son équipe en 2002 ont montré que des patients avec une AAC associée à une MA avaient de moins bonnes performances neuropsychologiques au questionnaire CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) que les patients MA sans AAC ; suggérant un effet indépendant de l'AAC sur la cognition. Aucun profil spécifique n'a pu être établi (Pfeiffer et al., 2002). Dans une étude de 2011, Arvanitakis et al., ont rapporté l'existence de troubles cognitifs chez des patients âgés en moyenne de 86.5 ans, avec une AAC qualifiée de modérée à sévère via des données histologiques. Une altération de la vitesse de traitement de l'information et des performances en mémoire épisodique a été mise en évidence. Ces résultats persistaient même lorsque qu'elles étaient pondérées par le degré de sévérité de la maladie d'Alzheimer. En 2012, Garcia et son équipe ont rapporté une altération des fonctions en mémoire épisodique, des capacités de vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives, des capacités langagières et des capacités visuo-spatiales et visuo-constructives après une hémorragie intracérébrale, chez 48 patients âgés en moyenne de 60.8 ans. Dans l'étude, 32 HIC étaient liées à la microangiopathie hypertensive, 2 à une AAC, 5 étaient de causes secondaires et 9 d'étiologies multiple ou indéterminée. Ce travail a permis d'appuyer la nécessité d'évaluer la cognition avec la principale limite d'une évaluation survenue à 3 ans de l'HIC, ce qui rend la notion d'imputabilité des déficits d'interprétation délicate.

Dans notre étude, peu de différences ont été mises en évidence entre les patients HIC csc. et les patients HIC p. Le test du MMSE était significativement plus bas chez le groupe cortico sous cortical et le temps d'exécution au test du Stroop lors de la planche lecture a été significativement plus long chez le groupe profond. Toutefois, si les performances cognitives étaient regardées au niveau du groupe à partir des déviations standard établies pour chacun des

sujets en fonction de leurs âges et de leurs niveaux d'éducation, une altération de plusieurs fonctions cognitives était visible dans les deux groupes. Dans le groupe cortico sous cortical, les patients ont montré une altération inférieures à -2 déviation standard en fonction des normes établies sur les performances mnésiques évaluées avec le DMS 48 (*DMS 48 set 1 et 2*), sur les performances exécutives [vitesse de traitement de l'information (*Trail Making Test forme A, temps ; Stroop dénomination temps, lecture temps et interférence-dénomination temps*), inhibition (*Stroop interférence-dénomination, Erreur non corrigé*) et sur l'évaluation globale du syndrome dyséxecutif (*BREF*)] et sur les performances en langage (*D0 80, dénomination orale de 80 images visuelles*)). Le groupe avec une hémorragie intracérébrale profonde a présenté une altération sur les performances mnésiques [processus de rappel indicé (*RL/RI-16 items, somme des 3 rappels totaux et Rappel différé total*)], processus de reconnaissance (*DMS48 set 2*)] et sur les fonctions exécutives [vitesse de traitement de l'information (*Trail Making Test forme A, temps ; Stroop dénomination temps, lecture temps et interférence-dénomination temps*), inhibition (*Stroop interférence-dénomination, Erreur non corrigé*)]. En résumé, le profil cognitif retrouvé chez le groupe cortico-sous cortical était caractérisé par une atteinte mnésique, exécutive et langagière. Dans le groupe profond, l'atteinte cognitive n'était pas uniquement isolée aux fonctions exécutives mais concernaient également les processus en mémoire antérograde. Dans ce groupe 8 patients présentaient une lésion stratégique. 5 lésions étaient capsulo-thalamique, 1 lésion était thalamique, 1 lésion concernait le thalamus et le noyau caudé et 1 lésion était lenticulo-caudé. Ces données nous apportent un éclairage important sur le profil neuropsychologique des patients à 5 mois d'une hémorragie intracérébrale. Nous avons initialement émis l'hypothèse que le groupe cortico-sous corticale serait plus altéré sur le plan cognitif du fait de l'atteinte corticale et de la coexistence fréquente de l'angiopathie amyloïde avec la maladie d'Alzheimer. Ces résultats font échos à ceux de l'étude 1 et affirment qu'une lésion cérébrale profonde ou lobaire peut entraver les circuits de la cognition. Il sera intéressant, lorsque les effectifs seront plus importants, d'exclure des analyses statistiques les patients avec une démence afin d'affiner le tableau clinique et de préciser la prévalence du VCIND.

2. TEP AV45 et Hémorragies IntraCérébrales primaires

- Analyse visuelle

L'analyse visuelle a été utilisée dans de nombreuses études pour déterminer le statut amyloïde positif ou négatif de patients. Cette technique a pourtant présenté des limites dans la discrimination de deux groupes de sujets. En 2012, Camus et al., ont montré une sensibilité correcte (84.6 %) et une spécificité peu satisfaisante (38.1%) sur l'analyse visuelle d'exams TEP AV45 pour discriminer un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'un groupe de sujets contrôles (Camus et al., 2012). Dans cette étude, l'analyse visuelle des images AV45 a montré une concordance inter-juges imparfaite, décrite comme faible selon le coefficient de Kappa et suppose dès lors une quantification de la charge amyloïde via l'analyse des ratios SUV (Standard Uptake Value).

- Analyse quantitative des SUVR

Contrairement à notre hypothèse de base, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes de patients sur la SUVR corticale globale. Les épaisseurs corticales et les volumes hippocampiques ont été comparables entre les groupes et ne pouvaient ainsi générer aucun biais dans l'analyse des résultats. Lorsque les SUVR des 6 régions d'intérêts ont été comparées sur l'hémisphère sain, seule une fixation frontale significativement plus importante a été observée chez le groupe avec une hémorragie intracérébrale cortico-sous corticale. Malgré l'absence de différence sur la SUVR corticale globale, nous pouvons constater que les valeurs de fixation des patients HIC csc. et HIC p. ont été supérieures aux valeurs seuil déterminées par l'équipe de Fleisher (2011) à 1.08, l'équipe de Joshi et al., (2012) à 1.10 et l'équipe de Landau et al., (2013) à 1.13 dans l'étude du marquage de l'amyloïde chez des patients MA en TEP AV45 (Fleisher et al., 2011; Joshi et al., 2012; Landau et al., 2013).

L'imagerie amyloïde a d'abord été mise à profit de la maladie d'Alzheimer en utilisant le marqueur PIB. Parce que la demi vie du marqueur carboné (20 minutes) a limité son utilisation aux centres de recherche et aux centres médicaux possédant un cyclotron, l'utilisation de l'AV45 a alors permis de faciliter l'accessibilité de l'imagerie A β . Néanmoins les études restent rares et aucune donnée n'a été publiée à ce jour en TEP AV45 chez des patients après une hémorragie intracérébrale primaire.

En 2012, Wolk et son équipe ont comparé les ratios de fixation en PIB et en AV45 chez un groupe de 12 patients MA par comparaison à un groupe de 14 sujets contrôles (Wolk et al., 2012). Les deux marqueurs de l'amyloïde ont montré de bonnes capacités de discrimination des groupes de sujets (TEP AV45, AUC = 0.9, 95% I.C vs TEP PIB, AUC =1) et une association forte entre les ratios de fixation corticale en PIB et en AV45 a été observée ($r=0.78$, $p<0.001$). Toutefois, les auteurs ont souligné une étendue plus importante des valeurs SUVR minimales et maximales sur les images en PIB. Ces données ont apportées de nouvelles informations quant au profil de fixation TEP AV45 et pourraient expliquer la plus grande difficulté du florbetapir à discriminer nos deux groupes de patients. En 2013, Landau et son équipe ont confirmé les résultats présentés dans l'étude de Wolk et al., (2012) (Landau et al., 2013). Ils ont calculé que pour établir un statut positif ou négatif d'A β , il pouvait transformer avec précision les valeurs des deux marqueurs et les rendre ainsi comparables. Le seuil de PIB positif a été déterminé à 1.47 et a pu être converti au seuil de 1.13 pour l'AV45, une valeur qui est proche du seuil d'AV45 déterminé indépendamment à 1.10 par Joshi et son équipe (Joshi et al., 2012). De plus, la sensibilité et la spécificité du cut-off fixé par Joshi et al., ont été confirmées par Clark et al. en 2012, sur des analyses neuropathologiques pour discriminer des patients avec pas ou peu de plaques amyloïdes à l'autopsie par comparaison à des patients avec des plaques modérées à fréquentes (Clark et al., 2012). Si l'on s'intéresse aux valeurs moyennes de SUVR corticale chez des groupes témoins recrutés dans les études sur la maladie d'Alzheimer, nous pouvons constater que les SUVR de nos patients HIC csc et HIC p. sont quantitativement supérieures. Murphy et al., en 2013 ont retrouvé une SUVR corticale de 1.10 chez un groupe témoin composé

de 194 sujets âgés en moyenne de 77 ans (Murphy et al., 2013). Jonhson et son équipe en 2013 ont témoigné d'une SUVR corticale de 1.05 chez 78 sujets sains âgés en moyenne de 69 ans (Johnson et al., 2013). Sperling et al., ont indiqué une valeur de 1.05 chez 78 sujets sains âgés en moyenne de 69 ans (Sperling et al., 2012). Doraiswamy et son équipe ont montré une SUVR corticale de 1.00 chez 59 patients sains âgés en moyenne de 69 ans (Doraiswamy et al., 2012). Enfin, Fleisher et son équipe ont retrouvé une SUVR corticale de 1.08 chez 46 sujets sains, âgés de 18 à 40 ans, non porteurs de l'allèle ApoE E4 (Fleisher et al., 2011). Dans cette dernière étude, les auteurs ont déterminé un second cut-off à 1.17 qui correspondait à la SUVR corticale moyenne minimale observée chez un groupe de 19 patients avec une Maladie d'Alzheimer prouvée sur le plan neuropathologique.

D'après ces observations et si nous considérons que cette absence de différence entre les deux groupes ne soit pas dû à un manque de puissance statistique, il semblerait que nos deux groupes de sujets avec une SUVR corticale moyenne de 1.24 chez le groupe cortico-sous cortical et de 1.17 chez le groupe profond aient des valeurs de fixation suffisantes pour attester d'examens AV45 positifs d'après la littérature. La comparaison de nos données avec celles de Jonhson et al., (2007) et de Ly et al., (2011) dans l'angiopathie amyloïde cérébrale est impossible ; en dehors du fait de l'utilisation du marqueur PIB, les valeurs ont été exprimées en volume de distribution et non en SUV. Si l'on considère nos résultats comme positifs, attestant d'un marquage de l'amyloïde A β chez les deux groupes de sujets, quatre questions se posent.

La première serait méthodologique et interrogerait la méthode d'acquisition des données et leurs traitements. L'acquisition des images AV45 suit un protocole standardisé ; quant à la quantification de l'AV45, nous avons choisi de l'exprimer en SUV qui est l'index le plus rapporté en pratique clinique. Par ailleurs, nous avons choisi comme région de référence le cervelet pour normaliser les valeurs de SUV. Cette structure anatomique est la plus couramment utilisée pour servir de référence. Certains auteurs avaient suggéré l'utilisation du pont plutôt que du cervelet en raison de l'absence de dépôts amyloïde décrit à ce niveau. Dans une analyse non exposée

dans ce document, nous avons pu constater que la différence de fixation entre les deux groupes lorsque la normalisation était effectuée avec le pont était identique à celle retrouvée lorsque le cervelet était choisi (résultats non significatifs).

La deuxième interrogation concernerait la présence d'une pathologie mixte chez certains de nos patients. La fréquence de démence préexistante chez des patients hospitalisés pour une HIC spontanée a été estimée à 24%, quelle qu'en soit la cause (Henon et al., 1997). Dans une revue de 2009, Pendlebury a conclu qu'1 patient sur 10 était dément avant un premier AVC, qu'1 patient sur 10 développait une démence dans les mois qui suivait son premier AVC et qu'1 patient sur 3 développait une démence après des AVC répétés (Pendlebury, 2009). Les mécanismes vasculaires sont importants dans l'expression et le développement de la maladie d'Alzheimer: en effet, l'hypertension artérielle, le diabète ou encore la dyslipidémie sont des facteurs de risque pour la MA et l'hypoperfusion cérébrale, et les changements de microcirculation peuvent précéder les caractéristiques neuropathologiques et les changements cliniques. Néanmoins, la part respective des deux processus pathologiques est difficile à apprécier. Dans cette étude, 3 patients avec un hématome profond ont montré un score supérieur à 3.3 au score IQCode attestant d'une altération cognitive préexistante à l'évènement vasculaire. Dans ce groupe, l'IQCode n'a pas été réalisé chez 2 patients en raison de l'absence de proche pouvant fournir ces informations. De plus, 1 patient remplissait les critères de démence et un autre patient montrait une altération cognitive sévère sur le bilan neuropsychologique alors que les scores IQCode chez ces deux patients étaient pour l'un inférieur à 3 et pour le second égal à 3.2 points. Au total, il est possible que l'inclusion de patients avec une pathologie mixte dans le groupe HIC p. ait augmenté les valeurs SUVR AV45 et ainsi diminué les différences statistiques. La réalisation d'une ponction lombaire à distance de l'HIC pourrait apporter des résultats et nous permettre de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

La troisième question interrogerait le diagnostic d'AAC. Nous ne connaissons l'histoire naturelle de l'angiopathie amyloïde cérébrale A β que chez les patients qui ont été autopsiés ou

chez qui l'hématome a été évacué. L'examen anatomopathologique post-mortem permet le diagnostic de certitude. *In vivo*, le diagnostic est approché grâce aux critères de Boston, élaborés à partir de corrélations clinico-radiologiques et neuropathologiques chez 39 patients (Knudsen et al., 2001). Dans l'étude de Knudsen, les données histologiques ont confirmé le diagnostic d'AAC probable chez les 13 patients attestant d'une sensibilité de 100 % alors qu'elle était plus faible chez le groupe AAC possible avec une sensibilité de 62%. La présence des microsaignements n'a pas été prise en compte dans cette étude alors qu'il est aujourd'hui établi qu'ils participent au diagnostic. Dans notre étude, 11 patients ont été classés comme AAC probable et 2 comme AAC possible. Les deux patients associés à une AAC possible n'ont pas présenté de microsaignement et leurs SUVr corticale globale étaient de 1.13 et 1.19. En raison de la coexistence possible d'une hypertension artérielle dans l'angiopathie amyloïde A β , l'hémorragie ne peut toutefois pas toujours être attribuée avec certitude à ce diagnostic. L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus puissant (Brott et al., 1986), elle représente un facteur de risque important des hématomes profonds mais également des hématomes liés à l'ACC.

La quatrième interrogation concernerait l'affinité de l'AV45 pour l'amyloïde vasculaire. Nous pouvons nous demander si le rapport de fixation est identique pour les plaques amyloïdes et pour l'amyloïde vasculaire. Il serait intéressant dans l'optique de se soustraire à l'intrication d'une pathologie neurodégénérative et vasculaire, de trouver des marqueurs spécifiques de l'une ou de l'autre et dans le cas de l'AAC de trouver un marqueur spécifique de l'amyloïde vasculaire.

- SUVr frontale

Les deux études en PIB menées par Jonhson et al., (2007) et Ly et al., (2011) ont observé une fixation supérieure du PIB dans le cortex occipital chez les patients AAC par comparaison aux patients MA alors que la fixation du PIB était supérieure dans le cortex frontal chez les patients MA par comparaison aux patients AAC. Dans notre étude, seule la SUVr sur le cortex frontal a

permis de discriminer les deux groupes de patients. Ce pattern de fixation en PIB ou en AV45, principalement retrouvé dans la maladie d'Alzheimer a été associé au cortex préfrontal, temporal et au précuneus (Klunk et al., 2004; Saint-Aubert et al., 2013) renforçant l'hypothèse d'une éventuelle pathologie mixte chez certains de nos patients.

Dans la MA, l'étude biochimique du liquide céphalo-rachidien (LCR) a permis de faciliter le diagnostic. De récents travaux ont montré que ce type d'approche est très spécifique (Mattsson et al., 2009) mais que les lésions vasculaires peuvent fausser le dosage des protéines tau, phospho-tau et Abeta42 classiquement dosées dans le liquide cérébro-spinal des patients. Cette technique invasive n'est pour cette raison pas applicable à la population de patients venant de présenter un AVC. Néanmoins, nous pouvons envisager qu'une ponction lombaire réalisée à distance de l'évènement vasculaire pourrait constituer un indice pertinent pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Des corrélations entre les biomarqueurs de l'amyloïde en TEP et dans le LCR pourraient apporter des informations complémentaires.

3. Microbleeds, Macrobleeds et Hémosidérose corticale et Hémorragies

IntraCérébrales primaires

Les deux groupes de patients n'ont pas différé sur le nombre total de microsaignements confirmant ainsi que la microangiopathie hypertensive et l'angiopathie amyloïde cérébrale sont toutes deux fortement associées à cette entité radiologique. Une différence topographique a été observée entre les deux groupes de patients caractérisée par un nombre significativement plus important de microbleeds lobaire chez le groupe HIC cortico-sous cortical alors que chez le groupe profond, ils étaient significativement plus importants dans les noyaux gris centraux et le thalamus. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (Cordonnier et al., 2007a; Cordonnier and van der Flier, 2011). Les macrobleeds et l'hémosidérose ont été associées au groupe de patients avec un hématome lobaire ou cortico-sous cortical. Cependant,

aucune corrélation n'a été observée entre leurs présences (microbleeds et macrobleeds) et la fixation AV45 dans les deux groupes. Dans une prochaine analyse, nous tenterons de déterminer s'il existe un gradient décroissant de fixation A β à partir du centre du microbleed. Ce résultat avait été montré par l'équipe de Dierksen en 2010 chez 16 patients AAC, âgés de 64 ans (Dierksen et al., 2010). D'un point de vue neuropsychologique, des études de plus en plus nombreuses ont apporté des preuves de l'impact négatif des microsaignements sur la cognition. Dans cette étude, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre leurs présences et de moins bonnes performances cognitives. Le faible nombre de patients évalués à 3 mois sur le plan neuropsychologique pourrait expliquer l'absence de résultat, justifié par une puissance statistique faible.

4. Données génétiques et Hémorragies IntraCérébrale primaires

L'AAC et la MA partagent plusieurs facteurs de risque commun dont l'Apo E. La dualité d'action des allèles de l'apolipoprotéine E a été soulignée par l'équipe de Greenberg qui a noté un rôle de l'allèle $\epsilon 4$ dans l'aggravation rapide des dépôts amyloïdes et une influence de l'allèle $\epsilon 2$ dans le déclenchement plus précoce d'hémorragies cérébrales (Brouwers et al., 2012). Dans notre groupe de patients HIC csc., la proportion de $\epsilon 4$ et de $\epsilon 2$ était respectivement de 23% et 23%. Dans le groupe profond, elle était de 14% et 7%. Si les patients étaient comparés sur les valeurs de SUVR corticales en fonction du polymorphisme de l'Apo E et non de leur appartenance au groupe HIC csc ou HIC p., aucune différence n'était observée (résultats non présentés).

L'AV45 a montré des valeurs de fixation AV45 plus importantes dans les hémorragies intracérébrales primaires par comparaison à des populations saines, sélectionnées dans l'étude de la maladie d'Alzheimer. Ce marqueur de l'amyloïde A β a permis d'attester d'une différence

significative de fixation frontale entre les deux groupes de patients. Cette étude va se poursuivre avec un objectif d'atteindre 35 sujets par groupe ce qui pourrait apporter davantage de puissance statistique et apporter de nouveaux résultats. Comme énoncé précédemment nous tenterons d'évaluer la présence d'un gradient décroissant de fixation A β à partir du centre du microbleed mais également de mieux comprendre leurs liens avec la cognition. Il s'agira également de préciser le profil neuropsychologique de ces patients. Enfin, nous comparerons la fixation cérébrale de l'amyloïde entre les deux groupes de patients sur le cortex cérébral uniquement. En effet, plusieurs études reconnaissent un pattern de fixation aspécifique dans la substance blanche, expliqué par le fort caractère lipophile de l'AV45 et ont pu montrer une sensibilité et une spécificité plus importante pour discriminer deux groupes de sujets lorsque les analyses étaient réalisées sur le cortex cérébral uniquement.

ETUDE 5 : ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CÉRÉBRALE ET IMAGERIE MOLECULAIRE : CAS CLINIQUE D'UNE MUTATION DU GÈNE DE L'APP

Dans l'étude suivante, nous rapportons le cas d'un patient de 62 ans porteur d'une duplication du locus APP responsable d'une angiopathie amyloïde cérébrale génétique. Trois membres de sa famille (deux frères et son père) sont décédés dans les suites d'HIC avant l'âge de 55 ans. Une autopsie chez l'un de ses frères a mis en évidence une AAC associée à des lésions typiques d'une maladie d'Alzheimer. Une analyse génétique a relevé chez ce frère ainsi que chez le patient une duplication du gène *APP*. Le patient a bénéficié d'une IRM cérébrale, d'un TEP AV45 et d'un bilan neuropsychologique.

Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2012 dans *Journal of Alzheimer's Disease*.

Amyloid Imaging with AV45 (¹⁸F-florbetapir) in a Cognitively Normal A β PP Duplication Carrier

Laure Saint-Aubert^{a,b,c}, Mélanie Planton^{a,b,d}, Didier Hannequin^e, Jean-François Albucher^{a,b,d}, Marie-Bernadette Delisle^f, Pierre Payoux^{a,g}, Anne Hitzel^{a,g}, Gérard Viallard^{a,b}, Patrice Péran^{a,b}, Dominique Campion^e, Annie Laquerrière^h, Emmanuel J. Barbeau^c, Michèle Puel^{a,b,d}, Nicolas Raposo^{a,b,d}, François Chollet^{a,b,d} and Jérémie Pariente^{a,b,d,*}

^aInserm, Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, Toulouse, France

^bUniversitaire de Toulouse, UPS, Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex, France

^cUniversité de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS, CerCo, Toulouse, France

^dService de Neurologie, Pôle Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex, France

^eINSERM U 164, CNR-MAJ, Faculté de Médecine, Rouen; Département de Neurologie, CHU Rouen, Rouen cedex, France

^fService d'Anatomie Pathologique et Histologie-Cytologie, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse, INSERM CRCT U1087, Faculté de Médecine Rangueil, UPS, Toulouse, France

^gService de Médecine Nucléaire, Pôle Imagerie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex, France

^hService d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Accepted 31 October 2011

Abstract. We report the case of a 62-year-old asymptomatic carrier of A β PP gene duplication. He was investigated by MRI and the amyloid ligand ¹⁸F-AV45, and compared to Alzheimer's disease patients ($n = 11$) and healthy controls ($n = 11$). The neuropsychological examination was normal. Cortical thickness and AV45 retention were comparable to Alzheimer's disease patients. A β PP duplication was diagnosed because cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease pathology were found on the neuropathological examination of his youngest brother, who died at 42 from intracerebral hemorrhage. This is the first description of a pre-symptomatic A β PP duplication carrier over 60, despite widespread cerebral amyloid angiopathy, "Alzheimer's like" atrophy, and amyloid deposition.

Keywords: A β PP duplication, Alzheimer's disease, amyloid, AV45 PET, cerebral amyloid angiopathy, genetics, MRI

INTRODUCTION

Mutations in the gene encoding the amyloid- β protein precursor (A β PP) have been found to cause autosomal dominant amyloid- β (A β)-related cerebral amyloid angiopathy (CAA) and early onset

*Correspondence to: Jérémie Pariente, Inserm, Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France. Tel.: +33 5 61 77 76 86; Fax: +33 5 61 77 94 43; E-mail: jeremie.pariente@inserm.fr.

Alzheimer's disease (EOAD), by increased production and deposition of amyloid proteins [1]. Duplications of A β PP remain rare in autosomal dominant CAA, exceptional in EOAD without CAA [2, 3], and unknown in sporadic forms of CAA [4]. Patients with A β PP duplication may present with different phenotypes such as EOAD, intracerebral hemorrhage (ICH), Lewy body dementia (LBD), or seizures [2, 3, 5–10]. Remes et al. have shown that Pittsburgh Compound B (¹¹C-PiB) Position emission tomography (PET) examination is a useful tool for detecting *in vivo* amyloid accumulation in patients with A β PP gene duplication [11].

Here we report the case of a man with CAA due to A β PP duplication, who remained asymptomatic at 62 years of age. He underwent a multimodal imaging assessment including amyloid imaging with the novel AV45 ligand. His youngest brother died from an ICH at age 42. A neuropathological examination was performed.

CASE STUDY

II.1, a 62 year-old man (level of education = 11), contacted our team regarding his familial history.

One of his brothers (II.2) and his father (I.1) both died at the age of 54 from ICH. Cognitive decline was diagnosed respectively one year and two years before their deaths (Fig. 1).

In addition, his youngest brother II.4 (41 years old, level of education = 11), was admitted to our department for an ICH related to CAA diagnosed on routine MRI scan according to the Boston criteria [12]. Four months after ICH, II.4's Mini Mental State Examination score was 27/30 and memory functions were normal; only executive impairment was observed (Table 1). II.4 developed seizures and recurrent brain hemorrhages and died at age 42. The microscopic brain examination postmortem found severe CAA associated with amyloid plaques localized in the neocortices and Ammon's horn. A few neurofibrillary tangles, stained by anti-tau antibodies, were seen in the frontal cortex. Immunohistochemistry revealed that vessel deposits and plaques were stained by anti-A β ₄₀ and anti-A β ₄₂ antibodies (Fig. 2). These features confirmed A β -related CAA together with topographically restricted Alzheimer-type lesions [13]. Genetic testing was performed according to the possible familial CAA history. No mutations were found in the A β PP gene. Then a quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments (QMPSF) was performed on A β PP and neighboring genes, and found a 9.7 ± 3.4 Mb-

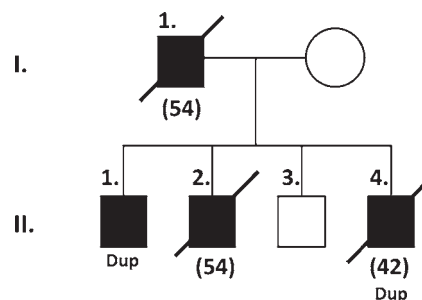


Fig. 1. Pedigree of family. Black filled squares indicate probands with CAA. Crossed out squares indicate deceased individuals. Age at death is indicated in brackets. Confirmed presence of A β PP duplication is indicated by "Dup".

long duplication, including complete duplication of the A β PP gene.

II.1 had neither somatic nor neuropsychological complaints. His relatives did not report any cognitive or behavioral change. A first neuropsychological examination was normal (M0, Table 1). He underwent a first clinical MRI scan that showed numerous cortical and subcortical micro-bleeds on T2* images (BOMBS total score: 403 [14]) (Fig. 3A). Few white matter hyperintensities were observed on FLAIR images. QMPSF found the same A β PP gene duplication as for II.4. Therefore, II.1 appeared to be a clinically asymptomatic carrier of A β PP duplication.

Fourteen months later, he underwent a further comprehensive neuropsychological assessment, 3DT1 structural MRI scan (3T Philips) and florbetapir (¹⁸F-AV45) PET (Truepoint Siemens) in a research study (NIMAD, EudraCT 2008-002727-87A, AFSS-APS A90605-58) approved by the Ethics Committee. PET images were acquired for 20 minutes, 50 minutes after injection of 385MBq of AV45 [15–17]. Eleven pre-demential AD patients [18] (mean age: 72.1 ± 4.8 , level of education: 12.1 ± 2.8) and 11 healthy elderly controls (mean age: 68 ± 3.6 , level of education: 13.5 ± 3.8) were recruited and underwent the same imaging protocol. II.1, the AD patients, and the control subjects gave their informed consent.

From 3DT1 MRI scans, cortical thickness was measured for all subjects using software previously described [19]. Mean values and standard deviations were obtained in all Brodmann's areas (BA) for the AD patients and the elderly control groups. II.1 was compared to each of them using Z-scores. PET images were whole-brain normalized using AVID's template (<http://www.avidrp.com/>) and smoothed ($10 \times 10 \times 10$ mm). Mean and standard deviation

Table 1

Neuropsychological assessment results for II.1 at M=0 and M=14, his brother II.4, the group of 11 sporadic pre-demential AD patients, and the group of 11 healthy controls

	II.4	II.1 M0	II.1 M14	AD patients (n = 11) Mean scores	HC (n = 11) Mean scores
Global functioning					
MMSE	27	NA	24	25	28.5
Memory functions					
Free recall					
RL/RI-16, sum of three free recall	27 (−1.6)	32 (0.5)	27 (−0.7)	9.0 (−2.9)	32.6 (0.5)
RL/RI-16, delayed free recall	10 (−2.2)	12 (−0.1)	10 (−0.8)	3.1 (−3.4)	12.9 (0.9)
Rey memory, score	20 (−0.5)	28 (1.2)	17 (−1.2)	8.3 (−2.8)	19.0 (−0.6)
Cued recall					
RL/RI-16, sum of three total recall	46	42	41	24.1	46.7
RL/RI-16, delayed total recall	16 (0.3)	15 (−0.9)	15 (−0.9)	8.6 (−5.6)	15.8 (0.4)
Recognition					
RL/RI-16, recognition score	16 (0.2)	14 (−2.4)	16 (0.4)	13.3 (−4.9)	16 (0.6)
Executive					
Mental processing speed					
TMT A, time	30 (0.9)	47 (0.3)	51 (0.2)	55 (−0.4)	33.5 (0.7)
Verbal working memory					
WAIS-III digit span, forward	6 (0.2)	5 (−0.9)	5 (−0.9)	5.5 (−0.4)	5.5 (−0.4)
WAIS-III digit span, backward	5 (0.6)	4 (−0.5)	3 (−1.4)	3.8 (−0.4)	4.5 (0.1)
Initiation					
Verbal fluency, letter (P)	22 (0.3)	17 (−0.4)	17 (−0.4)	21.2 (0.1)	22.8 (0.3)
Verbal fluency, Animal category	15 (−2.4)	17 (−1.3)	16 (−1.5)	22.5 (−0.7)	35.5 (0.8)
Planification					
Rey copy	34 (1.1)	36 (2.2)	35 (1.7)	34.4 (1.3)	34.7 (1.5)
Flexibility					
TMT B, time	133 (−1.3)	120 (0.3)	199 (−0.7)	161.5 (−0.6)	87.4 (0.7)
TMT B, errors	1 (−1.5)	1 (−0.6)	1 (−0.6)	0.6 (−0.1)	0.4 (0)
TMT, subtraction score (B errors − A errors)	1 (−1.5)	1 (−0.8)	1 (−0.8)	0.6 (−0.6)	0.4 (−0.1)
Attention					
TMT A, errors	0 (0.3)	0 (0.3)	0 (0.3)	0 (0.2)	0 (0.2)

Abbreviations : M0, Month 0; M14, Month 14; AD, Alzheimer's disease; HC, Healthy controls; NA, Not Available; MMSE, Mini Mental State Examination; RL/RI-16, Free recall/Cued Recall-16, a French equivalent of the Free and Cued Selective Reminding test; TMT, Trail Making Test; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III. () indicates standard deviation according to the published norms of the test. Bold values indicate scores below −1.5 standard deviations according to the norms of the tests.

images were obtained for both the AD patients and the control groups, using Statistical Parametric Mapping software (SPM8). II.1 was compared to both groups using Z-scores. All Z-scores below −2 or above 2 were considered as significant.

II.1 remained complaint-free and his relatives did not notice any cognitive or behavioral change. The second cognitive evaluation was normal despite a slight decrease on raw scores (M14, Table 1).

Regarding the structural imaging data, II.1's cortex was thinner than those of controls in numerous locations: right orbito-frontal regions [BA11 (Z = −2.1), BA12 (Z = −2.0)], temporal lobe bilaterally [right: BA34 (Z = −4.9), BA27 (Z = −4.5), BA28 (Z = −3.4), BA20 (Z = −3.0), BA36 (Z = −2.5), BA35 (Z = −2.5); left: BA20 (Z = −2.1), BA36 (Z = −2.1), BA48 (Z = −2.1)], right posterior dorsal cingular cortex [BA31 (Z = −2.1)], and somatosensorial cortex bilat-

erally [right BA02 (Z = −2.2); left BA05 (Z = −2.3)] (Fig. 3B). We found no thickness difference between II.1 and the AD group.

On visual assessment, AV45 uptake was marked in II.1's cortex (Fig. 3C). Compared to the controls, II.1 had widespread higher cortical retention in the frontal lobes (right: Z = 2.2; left: Z = 3.6), the parietal lobes (right: Z = 5.2; left: Z = 5), the temporal lobes (right: Z = 4.6; left: Z = 6.4), the occipital lobes (right: Z = 3.3; left: Z = 5.4), the anterior cingulate (right: Z = 2.6; left: Z = 3.1), the precuneus/posterior cingulate (right: Z = 6.8; left: Z = 10.3), the striatum (right: Z = 2.2; left: Z = 2.5), the cerebellum (right: Z = 3.1; left: Z = 3.8) (Fig. 3D). No Z-score below −2 was found. When compared to the AD group, II.1 showed isolated increased uptake in the right frontal lobe (Z = 2.7). No Z-score below −2 was observed.

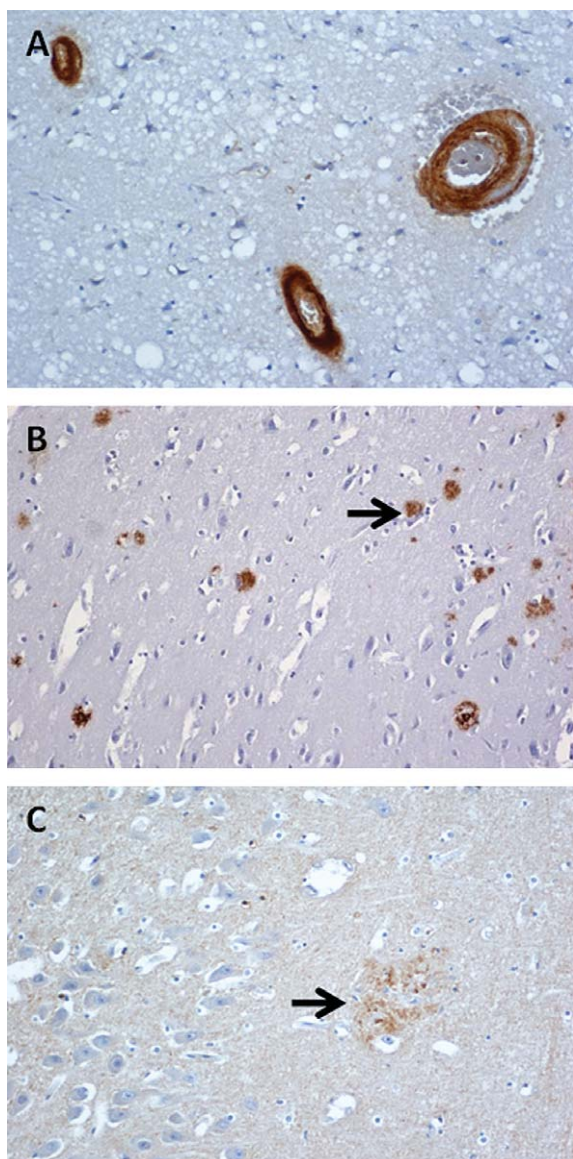


Fig. 2. Brain examination of II.4. A) Vessel walls stained by anti- $A\beta_{40}$ antibody (frontal cortex, $\times 200$); B) Plaques (black arrow) stained by anti- $A\beta_{40}$ antibody (temporal cortex, $\times 200$); C) Plaques (black arrow) stained by anti-tau antibody (hippocampus, $\times 200$).

Twelve months after this assessment, II.1 developed complex bilateral visual seizures sometimes secondarily generalized. At this time, he still had no neuropsychological complaint and was rigorously autonomous in his daily life.

DISCUSSION

We report the case of an $A\beta PP$ duplication carrier who remained asymptomatic after the age of 60.

$A\beta PP$ duplication was initially reported in five families and all the probands showed either AD dementia or dementia associated with ICH before the age of 60 [5, 6]. In these families, the neuropathological examination was the same as in our case II.4. Guyant-Marechal et al. have described different phenotypes of $A\beta PP$ duplication. These included AD, ICH with dementia, seizures with microbleeds, and LBD [8]. Sleegers et al. described a four-generation pedigree with diagnosis of AD, AD and CAA, or LBD [7]. Kasuga et al. investigated two patients with dementia associated with CAA and AD [3]. McNaughton et al. described 5 patients with cognitive impairment and seizures [9]. To the best of our knowledge, II.1 is the first asymptomatic $A\beta PP$ duplication carrier above the age of 60 to be described. The first clinical symptoms in genetic forms of AD usually occur early in the lifetime. Though this absence of symptoms in II.1 could be explained by cognitive reserve, it is hardly plausible since he had a low level of education.

On MRI examination, II.1 showed a fronto-temporo-parietal atrophy compared to a group of controls, and did not differ from sporadic pre-demential AD patients. The method used for cortical thickness measurement appeared to be efficient to discriminate AD subjects from controls [19], suggesting II.1 could be a presymptomatic AD patient. II.1 presented no cardiovascular risk factor as potential cause of brain hemorrhages. Moreover, localizations were typical for CAA.

Amyloid imaging of 2 $A\beta PP$ gene duplication carriers has been performed in only one study using PiB, showing an increased PiB retention in the striatum and in the posterior cingulate for both patients [11]. This striatal retention has also been described in other genetic causes of AD [20, 21]. In our study, we found a higher striatal and posterior cingulate/precuneus AV45 uptake compared to the healthy controls but no difference was found compared to the AD patients group in these regions. In our case, the pattern of amyloid deposition did not differ from classic AD.

Previous studies have shown that *in vivo* amyloid PET is a powerful tool to assess amyloid location, not only in AD [22] but also in sporadic CAA. Johnson et al. suggested that a negative PiB was incompatible with a CAA diagnosis [12, 23]. The binding distribution seems to be different between AD and CAA patients, with higher lobar neocortical PiB uptake in the occipital lobes of patients with CAA [24]. In a recent study, Yates et al. showed that healthy asymptomatic controls with lobar microbleeds had higher PiB uptake than controls without micro-hemorrhage [25]. Our study is the first so far to investigate an

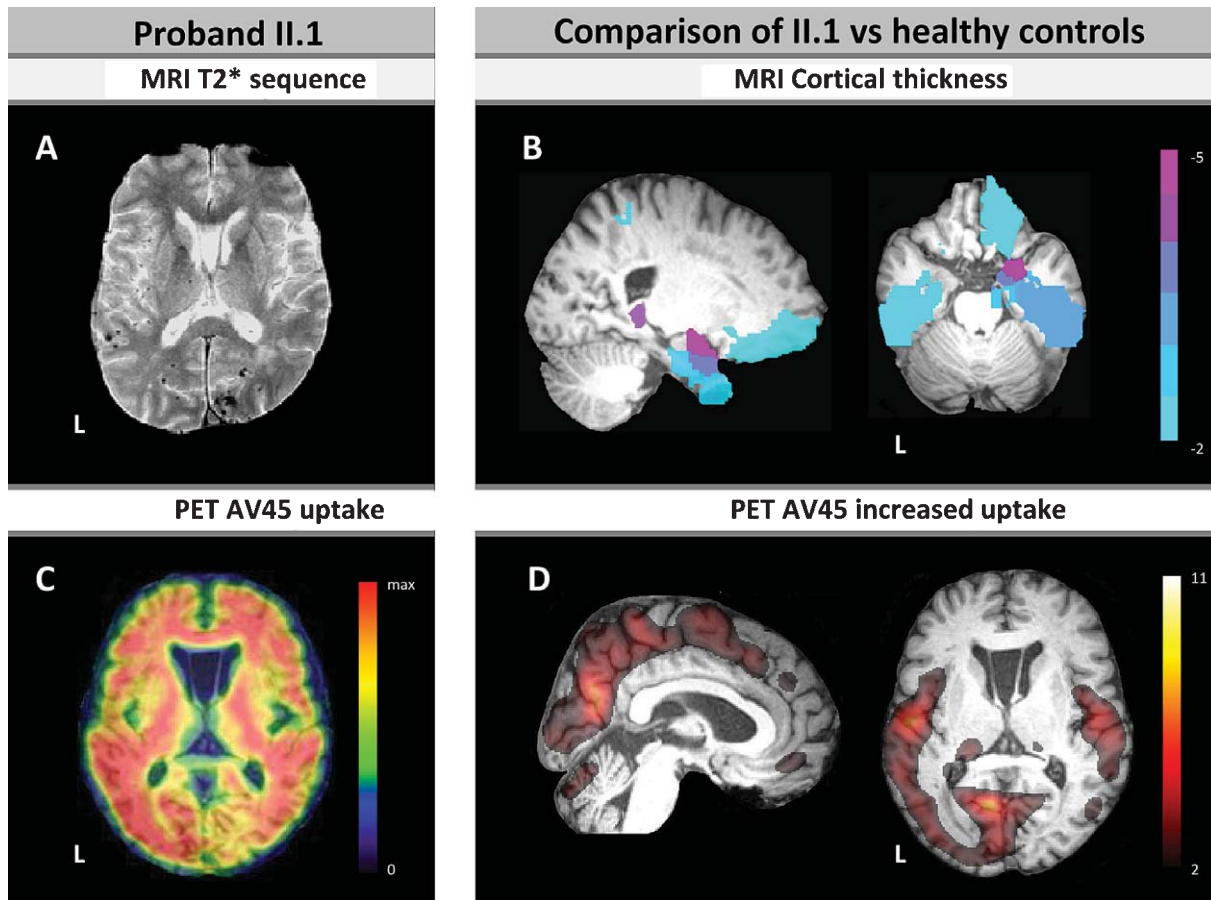


Fig. 3. MRI and AV45-PET imaging. II.1's MRI T2* sequence (A) and AV45–PETscan examination (C). Comparison between II.1 and elderly healthy controls ($n = 11$) for cortical thickness (B) and AV45 uptake (D). II.1's cortical atrophy below -2 standard deviations and his amyloid higher retention above 2 standard deviations are shown. L = Left side.

asymptomatic patient with CAA/AD using the novel AV45 amyloid ligand. This ligand seems to have a good affinity for the amyloid protein as reported in a recent study assessing AD patients before their death with neuropathological confirmation [17]. We report here the case of AV45 uptake in CAA patient.

It has been shown that typical CAA pathology is often found in AD [26]. We can therefore wonder whether amyloid binding studies in AD are specific to diffuse A β , plaques, or vascular A β . In the case of II.1, AV45 probably binds both vascular A β and plaques, and both A β_{40} and A β_{42} . In an *in vitro* study, Lockhart et al. demonstrated that PiB bound both diffuse A β deposits and CAA [27]. They concluded on a low PiB specificity for AD pathology, for both diagnosis and monitoring of progression. Combining amyloid imaging and improved MRI sequences may help to discriminate the amyloid pathologies [28].

Our case illustrates morphological and molecular changes in an asymptomatic patient. Recent studies have shown that, in AD, amyloid deposition starts well before the first symptoms [29, 30] and remains stable throughout the disease [31]. The use of AV45 imaging therefore seems to be a useful tool for *in-vivo* detection of amyloid accumulation in the earliest stages of the disease.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was sponsored by the Agence Nationale de la Recherche (ANR-08-JCJC-0040) and Toulouse Hospital (2007 N° 07 306 02). Genetic analyses were supported by a grant from the French Ministry of Health (GMAJ, PHRC 2008/067), to DH and DC.

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=1047>).

REFERENCES

- [1] Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Ros-tagno A, Ghiso J (2009) Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol* **118**, 115-130.
- [2] Blom ES, Viswanathan J, Kilander L, Helisalmi S, Soininen H, Lannfelt L, Ingelsson M, Glaser A, Hiltunen M (2008) Low prevalence of APP duplications in Swedish and Finnish patients with early-onset Alzheimer's disease. *Eur J Hum Genet* **16**, 171-175.
- [3] Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, Tokunaga J, Ohno T, Miyashita A, Kuwano R, Matsumoto N, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T (2009) Identification of independent APP locus duplication in Japanese patients with early-onset Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**, 1050-1052.
- [4] Biffi A, Plourde A, Shen Y, Onofrio R, Smith EE, Frosch M, Prada CM, Gusella J, Greenberg SM, Rosand J (2010) Screening for familial APP mutations in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *PLoS One* **5**, e13949.
- [5] Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D (2006) APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* **38**, 24-26.
- [6] Cabrejo L, Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Vercelletto M, De la Fourniere F, Thomas-Anterion C, Verny C, Letournel F, Pasquier F, Vital A, Checler F, Frebourg T, Campion D, Hannequin D (2006) Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* **129**, 2966-2976.
- [7] Sleegers K, Brouwers N, Gijssels I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del-Favero J, Cruts M, van Duijn CM, Van Broeckhoven C (2006) APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* **129**, 2977-2983.
- [8] Guyant-Marechal L, Berger E, Laquerriere A, Rovelet-Lecrux A, Viennet G, Frebourg T, Rumbach L, Campion D, Hannequin D (2008) Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication. *Neurology* **71**, 1925-1926.
- [9] McNaughton D, Knight W, Guerreiro R, Ryan N, Lowe J, Poulter M, Nicholl DJ, Hardy J, Revesz T, Rossor M, Collinge J, Mead S (2012) Duplication of amyloid precursor protein (APP), but not prion protein (PRNP) gene is a significant cause of early onset dementia in a large UK series. *Neurobiol Aging*, 33, 426.e13-21.
- [10] Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Tuominen H, Majamaa K, Campion D, Remes AM (2007) APP locus duplication in a Finnish family with dementia and intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**, 1158-1159.
- [11] Remes AM, Laru L, Tuominen H, Aalto S, Kemppainen N, Mononen H, Nagren K, Parkkola R, Rinne JO (2008) Carbon 11-labeled pittsburgh compound B positron emission tomographic amyloid imaging in patients with APP locus duplication. *Arch Neurol* **65**, 540-544.
- [12] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM (2001) Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston criteria. *Neurology* **56**, 537-539.
- [13] Heyman A, Fillenbaum GG, Mirra SS (1990) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): clinical, neuropsychological, and neuropathological components. *Aging (Milano)* **2**, 415-424.
- [14] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CL, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R (2009) Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* **40**, 94-99.
- [15] Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, Lim N, Hefti F, Benedum TE, Kilbourn MR, Skovronsky D, Kung HF (2009) Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med* **50**, 1887-1894.
- [16] Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT, Wey SP, Jin LW, Skovronsky D, Wai YY, Chang HP, Lo CW, Yao CH, Yen TC, Kung MP (2010) Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [18F]AV-45, a novel amyloid imaging agent—a pilot study. *Nucl Med Biol* **37**, 497-508.
- [17] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Skovronsky DM (2011) Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* **305**, 275-283.
- [18] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**, 734-746.
- [19] Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P (2009) Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* **132**, 2036-2047.
- [20] Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski SK, Bi W, Hoge JA, Cohen AD, Ikonomic MD, Saxton JA, Snitz BE, Pollen DA, Moonis M, Lippa CF, Swearer JM, Johnson KA, Rentz DM, Fischman AJ, Aizenstein HJ, DeKosky ST (2007) Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* **27**, 6174-6184.
- [21] Koivunen J, Verkkoniemi A, Aalto S, Paetau A, Ahonen JP, Viitanen M, Nagren K, Rokka J, Haaparanta M, Kalimo H, Rinne JO (2008) PET amyloid ligand [11C]PIB uptake shows predominantly striatal increase in variant Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 1845-1853.
- [22] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Aussen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**, 306-319.
- [23] Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, Smith EE, Rosand J, Rentz DM, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Dekosky ST, Fischman AJ, Greenberg SM (2007) Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* **62**, 229-234.
- [24] Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, Gong SJ, Gunawan RM, Saunderson T, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Churilov L, Phan TG, Rowe CC (2010) 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology* **74**, 487-493.
- [25] Yates PA, Sirisiri R, Villemagne VL, Farquharson S, Masters CL, Rowe CC (2011) Cerebral microhemorrhage and brain beta-amyloid in aging and Alzheimer disease. *Neurology* **77**, 48-54.
- [26] Jellinger KA (2002) Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* **109**, 813-836.
- [27] Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, Sue LI, Joyce JN, Ye L, Libri V, Leppert D, Beach TG (2007) PIB is a non-specific

- imaging marker of amyloid-beta (A) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* **130**, 2607.
- [28] Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, Kumar A, Neal KL, Betensky RA, Frosch MP, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Salat DH, Greenberg SM (2010) Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* **68**, 545-548.
- [29] Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, Walter S, Trojanowski JQ, Shaw LM, Beckett LA, Jack CR Jr, Jagust W, Toga AW, Saykin AJ, Morris JC, Green RC, Weiner MW (2010) Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Progress and plans. *Alzheimers Dement* **6**, 239-246.
- [30] Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* **132**, 1355-1365.
- [31] Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Någren K, Helin S, Brück A, Oikonen V, Kailajärvi M, Scheinin M, Viitanen M (2007) PET amyloid ligand [11C] PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* **68**, 1603.

DISCUSSION

Dans cette étude nous rapportons l'observation d'un homme de 62 ans, asymptomatique porteur d'une duplication du locus APP responsable d'une AAC génétique. Une analyse génétique a relevé chez le patient une duplication du gène *APP*.

Le patient a été évalué sur le plan neuropsychologique et aucun trouble cognitif n'a été mis en évidence. Une IRM a été réalisée, portant le diagnostic d'AAC selon les critères de Boston (HIC multiples et lésions de la substance blanche), ainsi qu'un TEP AV45. L'ensemble des données d'imagerie ont été comparé à un groupe de 11 sujets présentant une MA prodromale et 11 sujets âgés sains appariés en âge. Aucune différence n'a été retrouvée sur l'épaisseur corticale entre les images du patient et celles des patients atteints de MA prodromale. Néanmoins, une fixation d'AV45 plus importante a été observée par comparaison aux sujets contrôles au niveau du striatum et du cortex cingulaire postérieur mais aussi au niveau de la majorité des régions corticales. En revanche, lorsqu'il était comparé au groupe maladie d'Alzheimer aucune différence significative n'apparaissait (à l'exception d'une fixation plus importante du cortex frontal droit). Le pattern retrouvé est similaire à celui des patients atteints d'une MA sporadique. Il s'agit du premier cas de duplication du gène *APP* asymptomatique chez un patient après 60 ans. C'est aussi la première étude sur l'AAC/MA familiale en AV45. Cette étude confirme l'intérêt de l'utilisation de l'AV45 pour détecter la présence d'amyloïde dès les stades les plus précoces des amyloïdopathies.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les études présentées dans ce travail ont permis d'objectiver des symptômes cognitifs et neuropsychiatriques, constituant une part importante de la comorbidité des AVC. Le tableau cognitif de patients victimes d'un premier infarctus cérébral a été décrit dans de nombreuses études. Les recherches actuelles s'accordent sur le fait que l'atteinte ne soit pas uniquement restreinte aux fonctions exécutives et attentionnelles, une atteinte des fonctions mnésiques est également possible et fréquente. A travers la deuxième étude et par construction, nous avons pu préciser le profil neuropsychologique des patients VCIND et contrôler l'impact des facteurs de risques cardio-vasculaire et des anomalies de la substance blanche. Ces études ont souligné l'importance d'une identification des troubles cognitifs dans la mesure où même en cas de récupération fonctionnelle satisfaisante des désordres cognitifs peuvent persister au quotidien.

Contrairement à l'ischémie cérébrale, les données sur l'altération cognition après une hémorragie intracérébrale sont restreintes, caractérisées par des échelles d'évaluation globale et ayant comme biais principal d'étudier la cognition à travers des populations de patients présentant une maladie d'Alzheimer associée à une AAC. L'étude 3 nous a permis d'étayer le profil neuropsychologique de ces patients dans le cadre d'une cause de saignement primaire. Une altération des fonctions mnésiques, exécutives et langagières a été observée dans les HIC liées à l'angiopathie amyloïde cérébrale. L'altération neuropsychologique chez les patients présentant un hématome profond était également importante, caractérisée par une atteinte des processus exécutifs et mnésiques. Ainsi, quelle que soit la topographie de la lésion, des troubles neuropsychologiques peuvent apparaître lorsque les circuits fonctionnels de la cognition sont touchés. Ils devront être évalués de façon exhaustive au regard des informations apportées par les techniques d'imagerie. Un examen neuropsychologique sera indiqué lorsqu'il existe dans les premiers mois : une plainte cognitive et/ou comportemental du patient et/ou de l'entourage; un

trouble gnosique, praxique, phasique, et/ou une négligence. Les équipes médicales doivent être en mesure de proposer une revalidation cognitive aux patients présentant un trouble cognitif.

Nous avons pu observer sur des analyses exploratoires, qu'une remédiation cognitive pouvait moduler les réseaux fonctionnels de la cognition (étude 3). Elle a été associée à une amélioration des performances neuropsychologiques, à distance des mécanismes de plasticité cérébrale (étude 2). Les rééducateurs devront inciter le patient ou proposer le cas échéant, la mise en place de stratégie pour un transfert des améliorations à la vie de tous les jours. La prise en charge doit viser à une amélioration clinique individuelle et dès lors se traduire sous plusieurs formes : i) une amélioration des fonctions cognitives rééduquées via des stratégies de restauration, de réorganisation-facilitation et /ou de mise en place d'aides externes directes; ii) une amélioration de la qualité de vie; iii) une réduction de la morbidité liée à la pathologie et/ou au traitement; iv) enfin, une amélioration de l'autonomie sociale, familiale et professionnelle de ces patients; v) la reprise, le cas échéant, d'une activité professionnelle.

Outre la caractérisation du déclin cognitif et de son retentissement sur la vie quotidienne, l'aspect physiopathologique du déclin cognitif d'origine vasculaire doit également être pris en compte. L'étude 4 nous a montré que l'utilisation combinée de marqueurs clinique, anatomique et moléculaire pouvait apporter des éléments importants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la pathologie des HIC. Nous nous sommes questionnés sur la coexistence chez certains de nos patients d'une pathologie mixte. Des études anatomopathologiques ont montré la superposition de lésions histologiques de la maladie d'Alzheimer et la présence d'atteintes vasculaires (anomalies de la substance blanche, microsaignement) expliquée chez les patients MA par des facteurs de risque identiques tels que l'HTA et l'âge. Le concept de démence mixte qui abrite un ensemble de mécanismes multiples et qui donne l'impression de devenir la plus fréquente, n'a pas de critère diagnostique établi et il en est de même pour la démence vasculaire et le trouble cognitif léger d'origine vasculaire. Un

effort a été fait dans les maladies neurodégénératives, il doit également avoir lieu dans les maladies cérébrovasculaires. L'avancée des connaissances sur le plan physiopathologique dans la population des AVC permettra de mieux cibler les populations de patients et ainsi de développer de nouvelles pistes thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams, H., et al., 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 24, 35-41.
- Agdeppa, E.D., et al., 2001. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 21, RC189.
- Albers, G.W., et al., 2002. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *The New England journal of medicine*. 347, 1713.
- Albucher, J., Martel, P., Mas, J., 2005. Clinical practice guidelines: diagnosis and immediate management of transient ischemic attacks in adults. *Cerebrovascular Diseases*. 20, 220-225.
- ANAES, 2004. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. *Journal des maladies vasculaires*. 30, 107-113.
- Angelelli, P., et al., 2004. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*. 110, 55-63.
- Appelros, P., 2006. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *Int J Rehabil Res*. 29, 329-33.
- Arboix, A., 2011. Lacunar infarct and cognitive decline. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 11, 1251-1254.
- Arima, H., et al., 2010. Effects of Perindopril-Based Lowering of Blood Pressure on Intracerebral Hemorrhage Related to Amyloid Angiopathy The PROGRESS Trial. *Stroke*. 41, 394-396.
- Arvanitakis, Z., et al., 2011. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Annals of neurology*. 69, 320-327.
- Astrom, M., 1996. Generalized anxiety disorder in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*. 27, 270-5.
- Auchus, A.P., et al., 2007. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 69, 448-58.
- Audoin, B., et al., 2003. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human brain mapping*. 20, 51-58.
- Bacscai, B.J., et al., 2007. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Archives of neurology*. 64, 431.
- Baddeley, A., 1996. The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 93, 13468-13472.
- Baddeley, A., 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*. 4, 417-423.
- Baddeley, A.D., Hitch, G., 1974. Working memory. *The psychology of learning and motivation*. 8, 47-89.
- Bailey, R.D., et al., 2001. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 56, 773.
- Baldo, J.V., Dronkers, N.F., 2006. The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *NEUROPSYCHOLOGY-NEW YORK*. 20, 529.
- Ballard, C., et al., 2008. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the Vantage study. *Curr Med Res Opin*. 24, 2561-74.
- Barba, R., et al., 2000. Poststroke dementia : clinical features and risk factors. *Stroke*. 31, 1494-501.

- Barbeau, E., et al., 2004. Evaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle : normalisation d'une nouvelle épreuve en choix forcé (DMS48) et utilité en neuropsychologie clinique, Vol., Edited by: Van der Linden M. Marseille: Solal, .
- Barber, R., et al., 1999. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67, 66-72.
- Barch, D.M., et al., 1997. Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 35, 1373-1380.
- Baron, J.C., 1998. Démences et troubles de la mémoire d'origine dégénérative: Apport de l'imagerie fonctionnelle. *Revue neurologique*. 154, 2S122-2S130.
- Basile, A.M., et al., 2006. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. *Cerebrovascular Diseases*. 21, 315-322.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. Manual for the Beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Belleville, S., et al., 2011. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*. 134, 1623-1634.
- Benatru, I., et al., 2006. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke*. 37, 1674-1679.
- Berthier, M.L., 2005. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs & aging*. 22, 163-182.
- Berthier, M.L., et al., 2009. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia. *Annals of Neurology*.
- Berthoud, R., Blekesaune, M., 2007. Persistent employment disadvantage. RESEARCH REPORT-DEPARTMENT FOR WORK AND PENSIONS. 416.
- Bhogal, S.K., et al., 2004. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke*. 35, 794-802.
- Biffi, A., Greenberg, S.M., 2011. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *Journal of Clinical Neurology*. 7, 1-9.
- Bigal, M.E., et al., 2009. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 72, 1864-71.
- Black, S., et al., 2003. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 34, 2323-2330.
- Bogousslavsky, J., et al., 1988. Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 51, 116-9.
- Bokde, A.L., et al., 2009. Decreased activation along the dorsal visual pathway after a 3-month treatment with galantamine in mild Alzheimer disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 29, 147-156.
- Bokura, H., Robinson, R.G., 1997. Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. *Stroke*. 28, 970-975.
- Bokura, H., et al., 2006. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 15, 57-63.
- Bonita, R., Stewart, A., Beaglehole, R., 1990. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke*. 21, 989-992.
- Bor, D., et al., 2003. Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. *Neuron*. 37, 361-367.

- Bornebroek, M., et al., 2003. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (AbetaPP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. *Neurobiology of disease*. 14, 619.
- Bowler, J.V., Steenhuis, R., Hachinski, V., 1999. Conceptual background to vascular cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 13 Suppl 3, S30-7.
- Braver, T.S., et al., 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*. 5, 49-62.
- Breteler, M.M., et al., 1994. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 44, 1246-52.
- Brickenkamp, R., Zillmer, E., 1998. The d2 test of attention, Vol., Hogrefe & Huber Pub.
- Broderick, J.P., et al., 1992. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 326, 733-6.
- Brott, T., Thalinger, K., Hertzberg, V., 1986. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 17, 1078.
- Brott, T., et al., 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 20, 864-870.
- Brouwers, H.B., et al., 2012. Apolipoprotein E genotype is associated with CT angiography spot sign in lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 43, 2120-2125.
- Burgess, P.W., et al., 1998. The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 4, 547-558.
- Busch, M.A., et al., 2009. Sociodemographic differences in return to work after stroke - the South London Stroke Register (SLSR). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Calautti, C., Baron, J.C., 2003. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults a review. *Stroke*. 34, 1553-1566.
- Calautti, C., et al., 2007. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: a 3T fMRI study. *Neuroimage*. 34, 322-331.
- Callicott, J.H., et al., 1999. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex*. 9, 20-26.
- Camus, V., et al., 2012. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 39, 621-631.
- Cao, Y., et al., 1999. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*. 30, 2331-2340.
- Caplan, L.R., et al., 1990. Caudate infarcts. *Archives of Neurology*; *Archives of Neurology*.
- Cardebat, D., et al., 2003. Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study. *Stroke*. 34, 2900-6.
- Carey, C.L., et al., 2008. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke*. 39, 397-402.
- Carlesimo, G., et al., 2007. Bilateral damage to the mammillo-thalamic tract impairs recollection but not familiarity in the recognition process: A single case investigation. *Neuropsychologia*. 45, 2467-2479.
- Carmelli, D., et al., 1999. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology*. 52, 1119-1119.
- Carter, C.S., et al., 2000. Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 97, 1944-1948.
- Carter, L.T., Howard, B.E., O'Neil, W.A., 1983. Effectiveness of cognitive skill remediation in acute stroke patients. *The American Journal of Occupational Therapy*. 37, 320-326.
- Casolla, B., et al., 2012. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage Characteristics and effect on outcome. *Neurology*. 79, 1109-1115.

- Chiricozzi, F.R., et al., 2008. Phonological short-term store impairment after cerebellar lesion: a single case study. *Neuropsychologia*. 46, 1940.
- Chollet, F., et al., 2011. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 10, 123-130.
- Christodoulou, C., et al., 2001. Functional magnetic resonance imaging of working memory impairment after traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 71, 161-168.
- Cicerone, K.D., Giacino, J.T., 1992. Remediation of executive function deficits after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2, 12-22.
- Cicerone, K.D., et al., 2000. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 81, 1596-1615.
- Cicerone, K.D., et al., 2005. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 86, 1681-1692.
- Cicerone, K.D., et al., 2011. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 92, 519-530.
- Cicerone, K.D., 2012. Facts, Theories, Values: Shaping the Course of Neurorehabilitation. The 60th John Stanley Coulter Memorial Lecture. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 93, 188-191.
- Cipolotti, L., et al., 2008. The role of the thalamus in amnesia: a tractography, high-resolution MRI and neuropsychological study. *Neuropsychologia*. 46, 2745-58.
- Clark, C.M., et al., 2011. Use of florbetapir-PET for imaging -amyloid pathology. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 305, 275.
- Clark, C.M., et al., 2012. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*.
- Cognition, C., 1996. CANTAB. Cambridge, England: Cambridge Cognition Limited.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Vol., Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, J.D., et al., 1997. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task.
- Cordonnier, C., et al., 2006. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 66, 1356-1360.
- Cordonnier, C., Al-Shahi Salman, R., Wardlaw, J., 2007a. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 130, 1988.
- Cordonnier, C., Al-Shahi Salman, R., Wardlaw, J., 2007b. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 130, 1988-2003.
- Cordonnier, C., van der Flier, W.M., 2011. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain*. 134, 335-344.
- Coyette, F., et al., 1999. Questionnaire d'Auto-évaluation de l'Attention (QAA). Unpublished manuscript, Centre de Revalidation Neuropsychologique des Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium.
- Crosson, B., et al., 2007. Functional MRI of language in aphasia: a review of the literature and the methodological challenges. *Neuropsychology Review*. 17, 157-177.
- Dam, M., et al., 1996. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 27, 1211-4.
- Das, R.R., et al., 2008. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 39, 2929-2935.
- De Groot, J.C., et al., 2001. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 56, 1539-1545.
- De Groot, J.C., et al., 2002. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Annals of neurology*. 52, 335-341.

- De Leeuw, F.E., et al., 2001. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Annals of neurology*. 46, 827-833.
- De Witte, L., et al., 2010. Cognitive, affective and behavioural disturbances following vascular thalamic lesions: A review. *Cortex*.
- Deloche, G., Hannequin, D., 1997a. Test de dénomination orale d'images: DO 80, Vol., Éd. du Centre de psychologie appliquée.
- Deloche, G., Hannequin, D., 1997b. Test de dénomination orale d'images (DO 80). Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Desmond, D.W., 2004. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? *Journal of the neurological sciences*. 226, 3-7.
- Deutsch, J.A., 1971. The cholinergic synapse and the site of memory. *Science*.
- Dierksen, G.A., et al., 2010. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Annals of neurology*. 68, 545-548.
- Diniz, B.S., et al., 2009. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 259, 248-256.
- Dobbins, I.G., et al., 2002. Executive control during episodic retrieval: Multiple prefrontal processes subserve source memory. *Neuron*. 35, 989-996.
- Doraiswamy, P.M., et al., 2012. Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline A multicenter study. *Neurology*. 79, 1636-1644.
- Drachman, D.A., 1977. Memory and cognitive function in man Does the cholinergic system have a specific role? *Neurology*. 27, 783-783.
- Dubois, B., et al., 2000. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 55, 1621-6.
- Duits, A., et al., 2008. Cognitive complaints in the early phase after stroke are not indicative of cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79, 143-6.
- Duncan, P.W., Lai, S.M., Keighley, J., 2000. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology*. 39, 835-41.
- Duval, J., Coyette, F., Seron, X., 2008. Rehabilitation of the central executive component of working memory: A re-organisation approach applied to a single case. *Neuropsychological Rehabilitation*. 18, 430-460.
- Edwards, J.D., et al., 2013. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 80, 315-322.
- Ellis, R., et al., 1996. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease The CERAD experience, part XV. *Neurology*. 46, 1592-1596.
- Erkinjuntti, T., et al., 2002. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *The Lancet*. 359, 1283-1290.
- Etcharry-Bouyx, F., Dubas, F., 2000. Obsessive-compulsive disorders in association with focal brain lesions. *Behavior and mood disorders in focal brain lesions*. 304-326.
- Farrow, T.F., et al., 2001. Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport*. 12, 2433-8.
- Fazekas, F., et al., 1987. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*. 149, 351-356.
- Feigin, V.L., et al., 2003. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology*. 2, 43-53.
- Feinberg, W.M., et al., 1990. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 150, 2340.

- Fleisher, A.S., et al., 2011. Using positron emission tomography and florbetapir F 18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 68, 1404.
- Fletcher, P., et al., 1998. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*. 121, 1249-1256.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 12, 189-98.
- Foulkes, M.A., et al., 1988. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 19, 547-54.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 8, 700-11.
- Frank, M.J., Loughry, B., O'Reilly, R.C., 2001. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 1, 137-160.
- Frisoni, G.B., et al., 2002. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol*. 249, 1423-32.
- Fu, J.L., et al., 2012. The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with only mild white matter alterations on T2-weighted images. *Acta Radiologica*. 53, 312-317.
- Fujikawa, T., Yamawaki, S., Touhouda, Y., 1994. Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke*. 25, 798-801.
- Gallagher, H.L., et al., 2000. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*. 38, 11-21.
- Garcia, P.Y., et al., 2012. Cognitive Impairment and Dementia After Intracerebral Hemorrhage: A Cross-sectional Study of a Hospital-based Series. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
- Garrett, K.D., et al., 2004. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 19, 745-57.
- Gathercole, S.E., 1994. Neuropsychology and working memory: a review. *Neuropsychology*. 8, 494.
- Gauthier, L., Dehaut, F., Joanette, Y., 1989. The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol*. 11, 49-54.
- Gehring, W.J., Fencsik, D.E., 2001. Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *The Journal of neuroscience*. 21, 9430-9437.
- Giles, M.F., Rothwell, P.M., 2007. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 6, 1063-1072.
- Giroud, M., et al., 1991. Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 54, 595-8.
- Godefroy, O., et al., 1992. Frontal lobe dysfunction in unilateral lenticulostriate infarcts: prominent role of cortical lesions. *Archives of neurology*. 49, 1285.
- Godefroy, O., GREFEX, 2008. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques Vol.
- Godefroy, O., et al., 2009. Deficit of episodic memory: anatomy and related patterns in stroke patients. *Eur Neurol*. 61, 223-9.
- Goekoop, R., et al., 2004. Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*. 23, 1450-1459.
- Goekoop, R., et al., 2006. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation—a pharmacological fMRI study. *Brain*. 129, 141-157.

- Goldstein, K., 1939. Author The organism: a holistic approach to biology derived from pathological data in man. New York: American Book, 1939.
- Gorgoraptis, N., et al., 2012. The effects of the dopamine agonist rotigotine on hemispatial neglect following stroke. *Brain*. 135, 2478-2491.
- Gouw, A.A., et al., 2008. Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period The Leukoaraiosis and Disability Study. *Stroke*. 39, 1414-1420.
- Greenberg, S.M., 1998. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology*. 51, 690.
- Greenberg, S.M., et al., 2004. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 35, 1415.
- Greenberg, S.M., et al., 2009. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet Neurology*. 8, 165-174.
- Gregoire, S., et al., 2012. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovascular Diseases*. 33, 430-435.
- Greicius, M.D., et al., 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100, 253-258.
- Grenthe Olsson, B., Sunnerhagen, K.S., 2007. Functional and cognitive capacity and health-related quality of life 2 years after day hospital rehabilitation for stroke: a prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 16, 208-15.
- Gurcay, E., Bal, A., Cakci, A., 2009. Health-related quality of life in first-ever stroke patients. *Ann Saudi Med*. 29, 36-40.
- Gurol, M.E., et al., 2012. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 79, 320-326.
- Guyomard, V., et al., 2011. Transient ischaemic attack, vascular risk factors and cognitive impairment: a case-controlled study. *Age and ageing*. 40, 641-644.
- Hagan, J., Morris, R., 1988. The cholinergic hypothesis of memory: a review of animal experiments. *Handbook of psychopharmacology*. 20, 237-323.
- Hartley, A.A., Speer, N.K., 2000. Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions. *Microscopy research and technique*. 51, 45-53.
- Hayter, A., Langdon, D., Ramnani, N., 2007. Cerebellar contributions to working memory. *Neuroimage*. 36, 943-954.
- Hee Han, B., et al., 2011. Resorufin analogs preferentially bind cerebrovascular amyloid: potential use as imaging ligands for cerebral amyloid angiopathy. *Molecular Neurodegeneration*. 6, 1-13.
- Henon, H., et al., 1997. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. 28, 2429-36.
- Henson, R., Burgess, N., Frith, C., 2000. Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 38, 426-440.
- Herholz, K., 1995. FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*.
- Hermann, D.M., et al., 2008. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke*. 39, 62-8.
- Hill, M.D., et al., 2000. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 31, 123-7.
- Hillary, F.G., et al., 2006. Prefrontal modulation of working memory performance in brain injury and disease. *Human brain mapping*. 27, 837-847.

- Hochstenbach, J.B., den Otter, R., Mulder, T.W., 2003. Cognitive recovery after stroke: a 2-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil.* 84, 1499-504.
- Hofgren, C., et al., 2007. Recovery after stroke: cognition, ADL function and return to work. *Acta Neurol Scand.* 115, 73-80.
- Holtmannspötter, M., et al., 2005. Diffusion Magnetic Resonance Histograms as a Surrogate Marker and Predictor of Disease Progression in CADASIL A Two-Year Follow-Up Study. *Stroke.* 36, 2559-2565.
- Hommel, M., et al., 2009. Social dysfunctioning after mild to moderate first-ever stroke at vocational age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 80, 371-5.
- Howard, G., et al., 1998. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke.* 29, 913-917.
- Hughes, C.P., et al., 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry.* 140, 566-572.
- Hund-Georgiadis, M., et al., 2001. Characterization of cerebral small vessel disease by proton spectroscopy and morphological magnetic resonance. *Cerebrovascular Diseases.* 12, 82-90.
- Hyndman, D., Pickering, R.M., Ashburn, A., 2008. The influence of attention deficits on functional recovery post stroke during the first 12 months after discharge from hospital. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79, 656-63.
- Iadecola, C., Park, L., Capone, C., 2009. Threats to the mind aging, amyloid, and hypertension. *Stroke.* 40, S40-S44.
- Ikram, M.A., et al., 2010. Brain tissue volumes in relation to cognitive function and risk of dementia. *Neurobiol Aging.* 31, 378-386.
- Inzitari, D., et al., 2009. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ: British Medical Journal.* 339.
- Itoh, Y., Yamada, M., 1997. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly: the clinicopathological features, pathogenesis, and risk factors. *J Med Dent Sci.* 44, 11-9.
- Jagust, W., et al., 2009. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology.* 73, 1193-1199.
- Jaracz, K., Kozubski, W., 2003. Quality of life in stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 107, 324-9.
- Jeerakathil, T., et al., 2004. Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume The Framingham Study. *Stroke.* 35, 1857-1861.
- Jellinger, K., 1977. Cerebral hemorrhage in amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 1, 604.
- JNM, 2012. FDA approves 18F-Florbetapir PET Agent. *J Nucl Med.*
- Johansen-Berg, H., et al., 2002. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain.* 125, 2731-2742.
- Johnson, K.A., et al., 2007. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 62, 229-34.
- Johnson, K.A., et al., 2013. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimer's & Dementia.*
- Jonides, J., et al., 1997. Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 9, 462-475.
- Jonides, J., et al., 1998. The role of parietal cortex in verbal working memory. *The Journal of neuroscience.* 18, 5026-5034.
- Jonkman, E.J., de Weerd, A.W., Vrijens, N.L., 1998. Quality of life after a first ischemic stroke. Long-term developments and correlations with changes in neurological deficit, mood and cognitive impairment. *Acta Neurol Scand.* 98, 169-75.

- Jorm, A.F., Jacomb, P.A., 1989. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 19, 1015-22.
- Jorm, A.F., 1994. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Development and cross-validation. *Psychological Medicine.* 24, 145.
- Joseph, A.B., et al., 1999. Bilateral anterior cortical atrophy and subcortical atrophy in reduplicative paramnesia: a case-control study of computed tomography in 10 patients. *Can J Psychiatry.* 44, 685-9.
- Joshi, A.D., et al., 2012. Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with alzheimer's disease and cognitively normal subjects. *Journal of Nuclear Medicine.* 53, 378-384.
- Kaplan, A., 2005. Neuropsychiatric symptoms in poststroke patients. *Psychiatric Times.* 22, 1.
- Kauhanen, M.L., et al., 2000. Domains and determinants of quality of life after stroke caused by brain infarction. *Arch Phys Med Rehabil.* 81, 1541-6.
- Kavirajan, H., Schneider, L.S., 2007. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 6, 782-92.
- Kim, S.H., et al., 2011. Voxel-Based Analysis of Diffusion Tensor Imaging in Patients with Subcortical Vascular Cognitive Impairment: Correlates with Cognitive and Motor Deficits. *Journal of Neuroimaging.* 21, 317-324.
- Kim, Y.-H., et al., 2009. Plasticity of the attentional network after brain injury and cognitive rehabilitation. *Neurorehabilitation and neural repair.* 23, 468-477.
- Kim, Y.W., Kim, H.S., An, Y.-S., 2012. Statistical Mapping Analysis of Brain Metabolism in Patients with Subcortical Aphasia after Intracerebral Hemorrhage: A Pilot Study of F-18 FDG PET Images. *Yonsei medical journal.* 53, 43-52.
- Klingberg, T., O'Sullivan, B.T., Roland, P.E., 1997. Bilateral activation of fronto-parietal networks by incrementing demand in a working memory task. *Cerebral Cortex.* 7, 465-471.
- Klunk, W.E., et al., 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 55, 306-19.
- Knudsen, K.A., et al., 2001. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology.* 56, 537-9.
- Kolominsky-Rabas, P.L., et al., 2001. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 32, 2735-2740.
- Kuroda, S., et al., 2007. Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease results of multicenter survey in Japan. *Stroke.* 38, 1430-1435.
- Landau, S.M., et al., 2013. Amyloid- β Imaging with Pittsburgh Compound B and Florbetapir: Comparing Radiotracers and Quantification Methods. *Journal of Nuclear Medicine.* 54, 70-77.
- Lee, S.H., et al., 2004. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 62, 72-6.
- Lemesle, M., et al., 1999. Incidence trends of ischemic stroke and transient ischemic attacks in a well-defined French population from 1985 through 1994. *Stroke.* 30, 371-377.
- Lesmele-Martin, M., Benatru, I., Rouaud, O., 2010. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux: son impact dans la pratique médicale. *Encycl Med Chir.*
- Letamendia, C., et al., 2012. Peritraumatic distress predicts acute posttraumatic stress disorder symptoms after a first stroke. *General hospital psychiatry.*
- Levine, D.N., Grek, A., 1984. The anatomic basis of delusions after right cerebral infarction. *Neurology.* 34, 577-82.
- Levy, R., et al., 1997. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *The Journal of neuroscience.* 17, 3870-3882.

- Levy, R., Czernecki, V., 2006. Apathy and the basal ganglia. *Journal of neurology*. 253, vii54-vii61.
- Loewenstein, D.A., et al., 2006. Cognitive profiles in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment of different etiologies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 21, 309-15.
- Longstreth Jr, W., 1998. Brain abnormalities in the elderly: frequency and predictors in the United States (the Cardiovascular Health Study). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Journal of neural transmission. Supplementum*. 53, 9.
- Longstreth Jr, W., et al., 2000. Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people. *Neuroepidemiology*. 19, 30-42.
- Lustig, C., et al., 2009. Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychology review*. 19, 504-522.
- Ly, J.V., et al., 2010. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology*. 74, 487-93.
- Mahieux-Laurent, F., et al., 2009. Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Revue Neurologique*. 165, 560-567.
- Mainiero, C., et al., 2004. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 21, 858.
- Manolio, T.A., et al., 1994. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 25, 318-327.
- Maraganore, D.M., Lees, A.J., Marsden, C.D., 1991. Complex stereotypies after right putaminal infarction: a case report. *Mov Disord*. 6, 358-61.
- Mathis, C.A., et al., 2003. Synthesis and evaluation of 11C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *Journal of medicinal chemistry*. 46, 2740-2754.
- Mattay, V.S., et al., 2000. Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage*. 12, 268-275.
- Mattsson, N., et al., 2009. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 302, 385-93.
- McAllister, T.W., et al., 2001. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage*. 14, 1004-1012.
- McMillan, K.M., et al., 2007. Self-paced working memory: Validation of verbal variations of the n-back paradigm. *Brain research*. 1139, 133-142.
- Miranda, B., et al., 2008. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 79, 869-873.
- Moon, Y.S., et al., 2004. Correlates of quality of life after stroke. *J Neurol Sci*. 224, 37-41.
- Murphy, K.R., et al., 2013. Mapping the effects of ApoE4, Age and Cognitive status on 18F-Florbetapir PET Measured Regional Cortical Patterns of Beta-amyloid Density and Growth. *Neuroimage*.
- Nagata, K., et al., 2006. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 903, 252-261.
- Nasreddine, Z.S., et al., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53, 695-699.
- Natté, R., et al., 2001. Dementia in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type is associated with cerebral amyloid angiopathy but is independent of plaques and neurofibrillary tangles. *Annals of neurology*. 50, 765-772.
- Nespoulous, J.-L., 2011. Chapitre 3. Le substrat cérébral de la parole et du langage. *PSY-Évaluation, mesure, diagnostic*. 37-44.

- Nespoulous, J.L., Lecours, A.R., Lafond, D., 1992. MT-86-Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie. Isberges: Ortho-Edition.
- Nitkunan, A., et al., 2006. Correlations between MRS and DTI in cerebral small vessel disease. *NMR in Biomedicine*. 19, 610-616.
- Nitkunan, A., et al., 2008. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magnetic Resonance in Medicine*. 59, 528-534.
- Nitkunan, A., et al., 2009. Reduced N-acetylaspartate is consistent with axonal dysfunction in cerebral small vessel disease. *NMR in Biomedicine*. 22, 285-291.
- Noda, A., et al., 2008. Amyloid imaging in aged and young macaques with [11C]PIB and [18F]FDDNP. *Synapse*. 62, 472-5.
- Nyberg, L., et al., 2003. Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100, 13728-13733.
- Nys, G.M.S., 2005. The Neuropsychology of Acute Stroke: Characterisation and prognostic implications.
- Ohtani, R., et al., 2003. Clinical and radiographic features of lobar cerebral hemorrhage: hypertensive versus non-hypertensive cases. *Intern Med*. 42, 576-80.
- Okada, K., et al., 1997. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke*. 28, 2437-41.
- Oksala, N.K., et al., 2009. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80, 1230-5.
- Owen, A.M., et al., 2005. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 25, 46-59.
- Paolucci, S., et al., 1996. Predicting stroke inpatient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. *Eur Neurol*. 36, 385-90.
- Pariente, J., et al., 2001. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*. 50, 718-29.
- Pascual, B., et al., 2010. Brain Glucose Metabolism in Vascular White Matter Disease With Dementia Differentiation From Alzheimer Disease. *Stroke*. 41, 2889-2893.
- Patenaude, B., et al., 2011. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 56, 907-922.
- Paulesu, E., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory.
- Pendlebury, S.T., 2009. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research. *Maturitas*. 64, 165-71.
- Pendlebury, S.T., Rothwell, P.M., 2009. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 8, 1006-1018.
- Pendlebury, S.T., et al., 2011. Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. *Stroke*. 42, 3116-3121.
- Petrides, M., 1994. Frontal lobes and behaviour. *Current opinion in neurobiology*. 4, 207-211.
- Pfeifer, L., et al., 2002. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function The HAAS autopsy study. *Neurology*. 58, 1629-1634.
- Plichta, M., et al., 2012. Test-retest reliability of evoked BOLD signals from a cognitive-emotive fMRI test battery. *Neuroimage*.
- Poels, M.M.F., et al., 2010. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 41, S103-S106.
- Poels, M.M.F., et al., 2011. Incidence of Cerebral Microbleeds in the General Population The Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 42, 656-661.

- Price, T.R., et al., 1997. Silent Brain Infarction on Magnetic Resonance Imaging and Neurological Abnormalities in Community-Dwelling Older Adults The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 28, 1158-1164.
- Puel, M., et al., 1984. Aphasies sous-corticales. Etude neurolinguistique avec scanner X de 25 cas= Subcortical aphasia: neurolinguistic and CT study of 25 cases. *Revue neurologique*. 140, 695-710.
- Querbes, O., et al., 2009. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*. 132, 2036-47.
- Qureshi, A.I., et al., 2001. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 344, 1450-60.
- Raichle, M.E., et al., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98, 676-82.
- Raschetti, R., et al., 2007. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS medicine*. 4, e338.
- Ravizza, S.M., et al., 2004. Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage*. 22, 562-573.
- Ravizza, S.M., et al., 2006. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*. 129, 306-320.
- Regard, M., Landis, T., 1997. "Gourmand syndrome" Eating passion associated with right anterior lesions. *Neurology*. 48, 1185-1190.
- Reitz, C., et al., 2006. Stroke and memory performance in elderly persons without dementia. *Archives of neurology*. 63, 571.
- Remes, A.M., et al., 2004. Hereditary dementia with intracerebral hemorrhages and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 63, 234-240.
- Remes, A.M., et al., 2008. Carbon 11-labeled Pittsburgh compound B positron emission tomographic amyloid imaging in patients with APP locus duplication. *Archives of neurology*. 65, 540.
- Robertson, I.H., et al., 1997. Motor recovery after stroke depends on intact sustained attention: a 2-year follow-up study. *Neuropsychology*. 11, 290-5.
- Roman, G.C., et al., 2005. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 20, 338-44.
- Rondal, J.-A., Seron, X., 2000. *Troubles du langage: Bases théoriques, diagnostic et rééducation*, Vol., Editions Mardaga.
- Rothi, L.J.G., Heilman, K.M., 1996. Liepmann (1900 and 1905): A definition of apraxia and a model of praxis. *Classic cases in neuropsychology*. 111-122.
- Rothwell, P., et al., 2004. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet*. 363, 1925-1933.
- Roussel, M., et al., 2012. Is the frontal dysexecutive syndrome due to a working memory deficit? Evidence from patients with stroke. *Brain*. 135, 2192-2201.
- Rowe, J.B., et al., 2000. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science*. 288, 1656-1660.
- Rushworth, M.F., et al., 1997. Ventral prefrontal cortex is not essential for working memory. *The Journal of neuroscience*. 17, 4829-4838.
- Ryberg, C., et al., 2008. White matter changes contribute to corpus callosum atrophy in the elderly: the LADIS study. *American Journal of Neuroradiology*. 29, 1498-1504.
- Sacco, R.L., Wolf, P.A., Gorelick, P.B., 1999. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology*. 53, S15-24.
- Sachdev, P.S., et al., 2004. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 62, 912-9.
- Sahathevan, R., Brodtmann, A., Donnan, G.A., 2012. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *International Journal of Stroke*. 7, 61-73.

- Saint-Aubert, L., et al., 2013. Cortical florbetapir-PET amyloid load in prodromal Alzheimer's disease patients. *EJNMMI research*. 3, 43.
- Schaapsmeeders, P., et al., 2013. Long-Term Cognitive Impairment After First-Ever Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*.
- Schmahmann, J.D., 1996. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human brain mapping*. 4, 174-198.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 1997. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *The Journal of neuroscience*. 17, 438-458.
- Schneider, J.A., et al., 2007. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol*. 62, 59-66.
- Schneiders, J.A., et al., 2012. The impact of auditory working memory training on the fronto-parietal working memory network. *Frontiers in human neuroscience*. 6.
- Seo, S.W., et al., 2007. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 38, 1949-1951.
- Seo, S.W., et al., 2009. Subcortical vascular versus amnesic mild cognitive impairment: comparison of cerebral glucose metabolism. *Journal of Neuroimaging*. 19, 213-219.
- Serrano, S., et al., 2007. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke*. 38, 105-10.
- Shallice, T., 1982. Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 298, 199-209.
- Shimoda, K., Robinson, R.G., 1999. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biological psychiatry*. 45, 187-192.
- Shoamanesh, A., Kwok, C., Benavente, O., 2011. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovascular Diseases*. 32, 528-534.
- Siachos, T., et al., 2005. Silent strokes in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*. 11, 485-489.
- Sibon, I., Barreau, X., Orgogozo, J., 2003. 'Fou rire prodromique' and Choroidal Anterior Artery Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 15, 149-150.
- Skånér, Y., et al., 2007. Self-rated health, symptoms of depression and general symptoms at 3 and 12 months after a first-ever stroke: a municipality-based study in Sweden. *BMC family practice*. 8, 61.
- Smith, E., et al., 2004. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 63, 1606-1612.
- Smith, E.E., Greenberg, S.M., 2003. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Current atherosclerosis reports*. 5, 260-266.
- Smith, E.E., 2010. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 41, S139-S143.
- Smith, E.E., et al., 2010. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 41, 1933-8.
- Snaphaan, L., et al., 2009. Reduced medial temporal lobe functionality in stroke patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain*. 132, 1882-8.
- Sobów, T., Kloszewska, I., 2007. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 41, 13.
- Sperling, R.A., et al., 2012. Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 (¹⁸F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiology of Aging*.
- Spielberger, C.D., et al., 1983. Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y): self-evaluation questionnaire, Vol., Consulting Psychologists Press Palo Alto, CA.
- Stapleton, T., Ashburn, A., Stack, E., 2001. A pilot study of attention deficits, balance control and falls in the subacute stage following stroke. *Clin Rehabil*. 15, 437-44.

- Starkstein, S.E., et al., 1993a. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*. 24, 1625-30.
- Starkstein, S.E., et al., 1993b. Catastrophic reaction after cerebrovascular lesions: frequency, correlates, and validation of a scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 5, 189-94.
- Starkstein, S.E., et al., 1996. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke*. 27, 408-414.
- Starkstein, S.E., Jorge, R.E., Robinson, R.G., 2010. The frequency, clinical correlates, and mechanism of anosognosia after stroke. *Can J Psychiatry*. 55, 355-61.
- Sun, Y., et al., 2011. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Behavioural brain research*. 223, 388-394.
- Sutherland, G.R., Auer, R.N., 2006. Primary intracerebral hemorrhage. *Journal of clinical neuroscience*. 13, 511-517.
- Swartzman, L.C., 1998. Psychosocial considerations in adjustment to stroke. *Physical Medicine and Rehabilitation : State of the Art Reviews*. 12, 519-541.
- Swick, D., Turken, U., 2002. Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99, 16354-16359.
- Tardy, J., et al., 2006. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *Neuroimage*. 33, 913-922.
- Tatemichi, T.K., et al., 1994. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57, 202-7.
- Teng, E.L., et al., 1994. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *International Psychogeriatrics*. 6, 45-58.
- Thal, D.R., et al., 2003. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 62, 1287-1301.
- Tham, W., et al., 2002. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*. 203-204, 49-52.
- Thrift, A.G., et al., 1998. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. *Hypertension*. 31, 1223-1229.
- Thulborn, K.R., Carpenter, P.A., Just, M.A., 1999. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke*. 30, 749-754.
- Tohgi, H., et al., 1995. Agraphia and acalculia after a left prefrontal (F1, F2) infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 58, 629-632.
- Townend, B.S., et al., 2007. Longitudinal prevalence and determinants of early mood disorder post-stroke. *J Clin Neurosci*. 14, 429-34.
- Turner-Stokes, L., et al., 2005a. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age. *Cochrane Database Syst Rev*. 3.
- Turner-Stokes, L., et al., 2005b. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age. *Cochrane Database Syst Rev*. CD004170.
- Tzourio-Mazoyer, N., et al., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 15, 273-289.
- Vallat, C., et al., 2005a. Rehabilitation of verbal working memory after left hemisphere stroke. *Brain Inj*. 19, 1157-64.
- Vallat, C., et al., 2005b. Rehabilitation of verbal working memory after left hemisphere stroke. *Brain Injury*. 19, 1157-1164.
- van Dalen, J.W., et al., 2013. Poststroke Apathy. *Stroke*.

- Van der Linden, M., et al., 1989. Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (qam). Bruxelles: Editest.
- Van der Linden, M., et al., 2004a. L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage).
- Van der Linden, M., et al., 2004b. L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage).
- Van der Linden, M., et al., 2004c. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). L'évaluation des troubles de la mémoire. Solal: Marseille. 25-47.
- van Dijk, E.J., et al., 2004. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 44, 625-630.
- van Dijk, E.J., et al., 2008. Progression of Cerebral Small Vessel Disease in Relation to Risk Factors and Cognitive Consequences Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 39, 2712-2719.
- van Norden, A.G.W., et al., 2011. Frontal and Temporal Microbleeds Are Related to Cognitive Function The Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke*. 42, 3382-3386.
- Van Petten, C., et al., 2004. Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*. 42, 1313-1335.
- Van Swieten, J.C., et al., 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 19, 604-607.
- Van Wijk, I., et al., 2005. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *The Lancet*. 365, 2098-2104.
- Vandenberghe, R., et al., 2010. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A phase 2 trial. *Annals of neurology*. 68, 319-329.
- Vermeer, S.E., et al., 2002. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 33, 21-25.
- Vermeer, S.E., et al., 2003a. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population The Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 34, 1126-1129.
- Vermeer, S.E., et al., 2003b. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 348, 1215-22.
- Vermeer, S.E., Longstreth Jr, W.T., Koudstaal, P., 2007. Silent brain infarcts: A systematic review. *Lancet Neurology*. 6, 611-619.
- Vernooij, M., et al., 2008. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 70, 1208-1214.
- Viswanathan, A., et al., 2007. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology*. 69, 172-179.
- Volle, E., et al., 2005. Specific cerebral networks for maintenance and response organization within working memory as evidenced by the 'double delay/double response' paradigm. *Cerebral Cortex*. 15, 1064-1074.
- Vossel, S., et al., 2012a. Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right hemispheric stroke. *Cortex*.
- Vossel, S., et al., 2012b. The Neural Basis of Anosognosia for Spatial Neglect After Stroke. *Stroke*. 43, 1954-1956.
- Wagle, J., et al., 2010. Cognitive impairment and the role of the ApoE ϵ 4-allele after stroke—a 13 months follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 25, 833-842.
- Walker-Batson, D., et al., 1995. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke*. 26, 2254-9.

- Wang, S., et al., 2012. Neurochemical correlates of cognitive dysfunction in patients with leukoaraiosis: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurol Res.* 34, 989-997.
- Ware Jr, J.E., Sherbourne, C.D., 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care.* 30, 473-483.
- Wass, P.J., 1997. An analysis of the construct-related and ecological validity of the Barrow Neurological Institute Screen for Higher Cerebral Functions. Vol., ed. ^eds. University of Windsor.
- Wechsler, D., 1989. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes forme révisée WAIS-R. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D., 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D., 2001. MEM-III: Echelle Clinique de Mémoire de Wechsler—3ème édition: Manual [The Wechsler Memory Scale manual]. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wentzel, C., et al., 2001. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology.* 57, 714-6.
- Werring, D.J., et al., 2004. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain.* 127, 2265.
- Westerberg, H., et al., 2007. Computerized working memory training after stroke--a pilot study. *Brain Inj.* 21, 21-9.
- Widar, M., Ahlstrom, G., Ek, A.C., 2004. Health-related quality of life in persons with long-term pain after a stroke. *J Clin Nurs.* 13, 497-505.
- Wilkinson, D., et al., 2003. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 61, 479-86.
- Wolfe, C.D.A., et al., 2000. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke.* 31, 2074-2079.
- Wolk, D.A., et al., 2012. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 83, 923-926.
- Woo, D., et al., 2002. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage Preliminary results of a population-based study. *Stroke.* 33, 1190-1196.
- Woo, D., et al., 2004. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke.* 35, 1703.
- Yamada, M., 2001. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology.* 20, 8-22.
- Yang, D.W., et al., 2002. Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: adaptation of statistical parametric mapping. *Journal of the neurological sciences.* 203, 199-205.
- Yi, L., et al., 2012. Structural and Functional Changes in Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment: A Combined Voxel-Based Morphometry and Resting-State fMRI Study. *PLoS One.* 7, e44758.
- Zakzanis, K.K., 2001. Statistics to tell the truth, the whole truth, and nothing but the truth: formulae, illustrative numerical examples, and heuristic interpretation of effect size analyses for neuropsychological researchers. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 16, 653-667.
- Zeeuws, I., Deroost, N., Soetens, E., 2010. Effect of an acute d-amphetamine administration on context information memory in healthy volunteers: evidence from a source memory task. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 25, 326-334.
- Zhou, A., Jia, J., 2009. A screen for cognitive assessments for patients with vascular cognitive impairment no dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 24, 1352-7.
- Zhou, Y., et al., 2011. A primary study of diffusion tensor imaging-based histogram analysis in vascular cognitive impairment with no dementia. *Clinical neurology and neurosurgery.* 113, 92-97.

- Ziemus, B., et al., 2007. Impaired working-memory after cerebellar infarcts paralleled by changes in BOLD signal of a cortico-cerebellar circuit. *Neuropsychologia*. 45, 2016.
- Zimmermann, P., Fimm, B., 1994. Tests d'évaluation de l'attention (TEA). Würselen: Psytest.

ANNEXES

Annexe 1 : Tests neuropsychologiques.....	229
Annexe 2 : Caractéristiques cliniques des sujets contrôles AIT – Etude 2.....	242
Annexe 3 : Effets principaux et coordonnées anatomiques des activations fonctionnelles moyennes retrouvées chez le groupe contrôle ait lors de la tâche de n-back – Etude 2.....	246
Annexe 4 : Effets principaux et coordonnées anatomiques des activations fonctionnelles moyennes retrouvées chez le groupe patient lors de la tâche de n-back – Etude 2.....	247
Annexe 5 : Caractéristiques des patients – Etude 3.....	249
Annexe 6: Effets principaux et coordonnées anatomiques des activations fonctionnelles moyennes retrouvées lors de la tâche de n-back a E1, E3 et E4 - Etude 3.....	251
Annexe 7: Evolution individuel du signal BOLD entre E1 et E3 et entre E3 et E4 ($p < 0.05$, Family Wise Error, $k > 20$) – Etude 3	252
Annexe 8 : Classification de Fazekas et Schmidt –Etude 4	266
Annexe 9 : Echelle BOMBS (Brain Observer Micro Bleed Scale)- Etude 4	267
Annexe 10 : Caractéristiques démographiques, morphologiques et imagerie des hémorragies intracérébrales primaires- Etude 4.....	268

ANNEXE 1 : TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

Les tests cognitifs détaillés ci-dessous sont classés par ordre alphabétique.

- BREF

La BREF, batterie rapide d'évaluation frontale a été mise au point pour évaluer rapidement la présence ou non d'un syndrome dyséxecutif cognitif et comportemental. Elle est composée de 6 sections, cotée chacune de 0 à 3 points (score total sur 18 points) : Similitudes (élaboration conceptuelle); Evocation lexicale (flexibilité mentale); Comportement de préhension (autonomie environnementale); Séquences motrices (programmation); Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence) ; Go-No-Go (contrôle inhibiteur).

- Brown Peterson

Ce test est une mesure de la sensibilité à l'interférence, composante sous tendue par la mémoire de travail et plus spécifiquement par l'administrateur central d'après le modèle de Baddeley. On présente visuellement au sujet des triplets de consonnes qu'il doit rappeler après un délai de 0, 5, 10 ou 20 secondes. Durant ce délai, il doit répéter à rebours des paires de chiffres présentées oralement par l'examineur. Seules les réponses constituées des 3 lettres, énoncées dans le bon ordre sont considérées comme des réponses correctes.

- Buschke 15

Cette épreuve de mémoire verbale consiste en un apprentissage d'une liste de 15 mots, basé sur le principe du rappel sélectif. L'examineur lit une première fois la liste complète des 15 mots et le sujet procède à un rappel libre des mots qu'il a retenus. Lors de l'évocation suivante de la liste par l'examineur, celui-ci ne procède plus qu'à un rappel sélectif du matériel qui n'a pas été évoqué par le sujet à l'essai précédent et ainsi de suite pour 10 essais. La qualité de l'apprentissage est estimée par le calcul du rapport entre le nombre de mots qui n'ont pas nécessité un rappel sélectif (donc considérés comme stockés dans la mémoire à long terme) et le total des mots évoqués par le sujet. Un rappel différé est proposé au sujet 30 minutes après l'apprentissage.

- Cantab

→ *Pattern Recognition Memory (PRM)*

Il s'agit d'un test de mémoire de reconnaissance de formes visuelles dans un paradigme de discrimination forcé à 2-choix. Il est présenté au participant une série de 12 motifs visuels, un à la fois, au centre de l'écran. Ces modèles sont conçus de telle sorte qu'ils ne peuvent pas facilement avoir une étiquette verbale. Dans la phase de reconnaissance, le participant doit reconnaître le motif préalablement présenté pendant la phase d'encodage explicite. Une seconde série de 12 nouveaux motifs est ensuite répétée. Une reconnaissance différée des 24 items cibles est proposée à 20 minutes.

→ *Pattern Recognition Memory (PRM)*

Il s'agit d'un test de mémoire de reconnaissance spatial dans un paradigme de discrimination forcé à 2-choix. Le participant voit à l'écran un carré blanc, qui apparaîtra dans la séquence à cinq endroits différents. Durant la phase de reconnaissance, il devra décider de la position spatiale des carrés blancs vus durant la phase d'encodage au sein d'une série de cinq paires de carrés. Ce sous-test est répété 4 fois, chaque fois avec cinq nouveaux emplacements.

- Cloches

Cette épreuve a été conçue pour détecter une négligence légère ou modérée. Trente-cinq cibles (des cloches noires, en ombre chinoise) sont mêlées à 280 distracteurs, qui sont des dessins de même taille et de même couleur, sur une feuille A4 horizontale. Les cibles et les distracteurs sont répartis de façon égale et pseudo-aléatoire sur sept colonnes, trois gauches, trois droites, et une médiane. La tâche consiste à entourer toutes les cloches "sans perdre de temps". L'examineur prend note de la première cloche barrée par le sujet.

- Code (WAIS-R)

Cette épreuve est issue de l'échelle d'intelligence de Weschler (1958), elle teste les capacités d'apprentissage et de mémoire à court terme. Des chiffres de 1 à 9 sont associés à des signes. On demande au patient de recopier les signes associés aux chiffres en respectant le modèle pendant un temps limité de 90 sec. Une phase de test est préalablement réalisée par le sujet, elle comporte 10 chiffres à associer aux signes.

- Corsi

La planche de Corsi (« block-tapping test ») consiste à taper sur une série de blocks distribués aléatoirement devant le patient et à demander un rappel sériel immédiat de la séquence. Comme pour l'empan verbal, l'examineur présente d'abord de courtes séries dont il augmente graduellement la longueur si le rappel est correct.

- DMS 48

Le test du DMS 48 est composé en deux temps. Dans une première partie, on présente 48 images une à une, et on demande au patient de dire simplement s'il y a plus ou moins de 3 couleurs sur l'image présentée. A la fin de l'encodage implicite des 48 images, une tâche interférente de fluence verbale phonologique, réalisée en deux minutes, est proposée au patient. Dans un second temps, on propose une tâche de reconnaissance visuelle d'images : on présente au sujet 48 planches une à une, où sur chacune d'elles deux images sont présentées. La tâche du sujet est alors de déterminer laquelle de l'image A ou B a été rencontrée précédemment.

- D0 80

Le test de dénomination orale d'image est un test qui comporte 80 images (score maximum = 80). Le sujet doit dénommer les images visuelles qui lui sont présentées une à une. Ce test permet de mettre en évidence un éventuel manque du mot, des paraphasies (sémantique ou phonémique), des erreurs visuelles ou encore un ralentissement des temps de réponse.

- D2

A cette épreuve, le sujet doit barrer les lettres *d* accompagnées de 2 trémas au sein de 14 séries de *d* et de *p* accompagnées d'un, deux, trois ou quatre trémas. L'ensemble des signes est disposé sur 14 lignes; le temps alloué par ligne est de 20 secondes. Les analyses permettent d'estimer 4 paramètres: la vitesse, la qualité, la rentabilité et la régularité. Tous ces indices permettent d'estimer les capacités d'attention sélective.

- Figure de Rey, Copie et Restitution

La figure complexe de Rey est à la fois une épreuve d'organisation perceptive et une épreuve de mémoire. Le sujet doit copier une figure géométrique complexe, puis, après un délai n'excédant pas 3 minutes, il doit la reproduire de mémoire sans avoir été alerté au préalable. Grâce à

l'utilisation successive de crayons de différentes couleurs, le praticien peut analyser le processus de reproduction utilisé. La cotation distingue d'une part, des types hiérarchisés de reproduction et d'autre part, tient compte du nombre de détails correctement reproduits.

- Fluences verbales littérale et catégorielle

Dans les tâches de fluences verbales, le patient doit produire en un temps donné (2 minutes par catégorie) le plus de mots appartenant à une certaine catégorie sémantique (animaux, fruits, meubles) puis dans un second temps de mots commençant par une même lettre (P, R, S). Pour les deux fluences, il est précisé au patient qu'il est interdit de donner des répétitions, des mots de la même famille et des noms propres.

- Mahieux

Il s'agit d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles. La batterie comprend trois dimensions différentes : exécution sur commande verbale de gestes symboliques (cinq gestes), de mimes d'action (cinq gestes) et imitation de gestes abstraits (huit gestes). Son score total est sur 23 points.

- MMSE

Le « Mini Mental State Examination » (MMSE) est une évaluation brève composée de 30 questions visant à l'évaluation du fonctionnement cognitif de patient adulte. Le MMSE évalue 6 domaines cognitifs : l'orientation, l'attention et le calcul, l'apprentissage, le rappel, le langage et les praxies constructives.

- Modified Card Sorting Test

Pour ce test, 4 cartes-stimuli (contenant respectivement un triangle rouge, deux étoiles vertes, trois carrés jaunes et quatre ronds bleus) sont disposées horizontalement face au patient. L'examineur fait défiler devant le sujet les 24 cartes-réponses une à une, qui ne partagent qu'un seul trait commun avec l'une des cartes stimuli ; avec pour consigne d'associer, d'assortir chacune des cartes avec l'une des quatre cartes qui sont devant lui en fonction d'un critère, d'une règle de son choix. La particularité de ce test est que l'examineur ne doit pas dire au sujet quelle est la règle. Il lui demande de la trouver lui-même en essayant les différentes règles possibles. Cependant, chaque fois qu'il lui montrera du doigt une des quatre cartes,

l'examineur lui dira « Oui » ou « Non ». S'il lui dit « Oui », le patient doit conserver la même règle pour la carte suivante ; s'il lui dit « Non », il doit changer de règle pour associer les cartes.

Une fois ces consignes données, quelle que soit la catégorie choisie par le sujet, elle est considérée comme correcte et, si les réponses suivantes obéissent à ce même critère, elles sont correctes. Après six réponses correctes consécutives, l'examineur dit : "Maintenant, la règle change, vous devez trouver une autre règle."

Dès que le sujet choisit un deuxième critère, celui-ci est considéré comme correct, et si les réponses suivantes obéissent à ce même critère, elles sont correctes. La procédure est semblable pour le troisième critère.

Le sujet doit nécessairement trouver les trois critères, dans n'importe quel ordre (par exemple Forme puis Couleur puis Nombre, ou Nombre puis Couleur puis Forme), avant de répéter une catégorie déjà utilisée. Ensuite, l'examineur impose au sujet de répéter les trois critères possibles dans le même ordre, mais sans le dire au sujet (par exemple, s'il a fait Forme puis Couleur puis Nombre, il doit reprendre Forme puis Couleur puis Nombre). Le test est terminé soit quand les six catégories (2×3) ont été réalisées, soit quand les 48 cartes sont épuisées.

- MT 86 (Batterie Montréal-Toulouse)

- *Discours narratif oral*

Une planche est présentée au sujet, et il lui est demandé de raconter tout ce qui se passe sur l'image. Cette épreuve a pour objectif essentiel l'évaluation du langage spontané du malade. L'évaluation est à la fois quantitative (production verbale globale du patient) et qualitative (identification éventuelle des divers types de déviations survenant dans le discours du sujet).

- *Compréhension écrite*

Cette tâche d'appariement, teste à la fois la compréhension écrite des mots ou phrases, la perception visuelle des mots/phrases ainsi que la compréhension écrite des images. Il est demandé au sujet de mettre le mot/phrased qu'on lui présente sur la bonne image. Les cartes porteuses de stimuli verbaux écrits sont présentées au patient, une à une.

- *Manipulation d'objets sur consignes verbales*

Elle teste la compréhension d'ordres oraux de complexité variable impliquant l'organisation et la mise en rapport d'objets dans l'espace, rapports coïncidant avec l'organisation syntaxique des éléments constitutifs de chaque phrase-stimulus. Les cinq objets sont disposés devant le sujet dans l'ordre suivant (de gauche à droite : un peigne, un verre, une clef, une feuille de papier, un

cendrier) ; pendant que l'examineur énonce la consigne (par exemple : « Donnez moi le peigne »).

→ *Dictée*

Elle permet de tester les capacités de décodage-encodage audio-manuel et d'évaluer l'importance d'une éventuelle dysorthographe. Il est demandé au patient une production de la main dominante pour l'écriture de phrases. Les stimuli de l'épreuve de transposition sont énoncés successivement par l'examineur, un à un, en attendant chaque fois que le sujet ait terminé sa production écrite avant de passer au stimulus suivant. Chaque stimulus peut être répété intégralement une seule fois à la demande ou mimique du patient.

→ *Répétition*

30 stimuli mots et 3 stimuli phrases sont énoncés successivement au patient par l'examineur. Le patient doit répéter chaque stimulus (mot ou phrase) après que l'examineur l'a prononcé. Ce test permet d'évaluer la présence ou non de trouble arthrique ainsi que les éventuelles productions de déviations phonémiques.

▪ RL/RI-16 items

L'épreuve du RL/RI-16 items est un test qui consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes, dont l'encodage et la récupération sont contrôlés et favorisés par un indilage sémantique. Les 16 mots à mémoriser sont présentés 4 par 4 sur des fiches en carton, présentées une à une, le patient est invité à lire le mot correspondant à l'indice catégoriel fourni : par exemple « gilet » pour « vêtement ». Un rappel indicé immédiat est effectué pour chacune des 4 fiches. Après une tâche interférente de comptage à rebours pendant 20 secondes, le sujet procède à un rappel libre des 16 mots dans n'importe quel ordre durant deux minutes, délai après lequel tout item non fourni est indicé par sa catégorie sémantique. Cette procédure de rappel, précédée de la tâche distractive, est répétée trois fois. Pour chaque série, le total des items fournis en rappel libre et en rappel indicé donne lieu à un score de rappel total. Le sujet doit réaliser la même procédure (rappel libre et indicé 20 minutes plus tard, après une tâche de reconnaissance et une tâche distractive d'environ 15 minutes. L'épreuve de reconnaissance en « oui/non » est effectuée immédiatement après le troisième rappel indicé. La tâche du sujet consiste alors à identifier les 16 items cibles mélangés parmi 16 distracteurs neutres et 16 distracteurs sémantiques. Ce test permet d'évaluer la mémoire épisodique antérograde et notamment les différents processus mnésiques en jeu tels que la récupération, le stockage et la consolidation. Il nous permet notamment

d'appréhender la réalisation effective de stratégies d'encodage et de récupération suscitées par la procédure (rappel libre 1, 2 et 3).

- Spans auditivo-verbaux de chiffres endroits et envers

Des séries croissantes de chiffres (par exemple : 5-8-2) sont présentées une à une au patient qui doit les rappeler dans l'ordre de présentation. Les items sont énoncés auditivement par l'examineur et le patient doit effectuer un rappel sériel immédiat à l'oral. Cette tâche comporte une condition d'empan endroit (dans laquelle le sujet rappelle la série dans l'ordre de présentation) et d'empan envers (dans laquelle la série est rapportée à rebours). Le nombre de chiffres composant le pattern verbal à reproduire est progressivement augmenté et permet ainsi d'estimer les capacités verbales en mémoire de travail.

- Stroop

Le test du Stroop évalue les capacités d'inhibition de processus automatiques, il comprend trois conditions différentes :

- condition de dénomination : une fiche comportant sur plusieurs lignes des carrés de couleurs (rouge, vert, bleu) est présentée au patient, qui doit nommer la couleur de chacun des carrés de la fiche et ce, le plus rapidement et correctement possible.

- condition de lecture : la fiche présentée au patient comporte cette fois les noms des trois mêmes couleurs, imprimés en noir. La tâche du sujet consiste à lire ces noms de couleurs le plus rapidement et correctement possible.

- condition d'interférence : le matériel est identique à celui utilisé pour la condition de lecture, si ce n'est que cette fois, chaque nom de couleurs est imprimé dans une couleur qui ne correspond pas au nom écrit (par exemple, « ROUGE » imprimé en vert). Le sujet doit dénommer la couleur imprimée sans dire le nom de la couleur écrite.

Rappelons que chaque condition est précédée d'une ligne de test. L'examineur note pour chaque condition le temps de réalisation, ainsi que le nombre d'erreurs commises par le sujet (en distinguant les erreurs spontanément corrigées de celles qui ne le sont pas). La sensibilité à l'interférence est mesurée par la comparaison entre la condition d'interférence et la condition de dénomination. Un indice d'interférence peut être également calculé par l'application d'une formule prenant compte les temps de réalisation pour les conditions d'interférence et de dénomination.

- Test d'Evaluation de l'Attention (TEA)

Batterie de Zimmermann et Fimm (1994), le Test d'Evaluation de l'attention est une batterie informatisée comportant plusieurs subtests. Nous n'évoquerons ici que les subtests suivants :

- ✓ *Alerte phasique*

L'alerte phasique correspond à la capacité du sujet à augmenter son niveau attentionnel lorsqu'il attend la survenue d'un stimulus. Elle peut être mesurée par la vitesse de réaction à un stimulus cible annoncé par un signal avertisseur. Dans cette épreuve, on mesure le temps de réaction à un stimulus visuel précédé ou non d'un signal avertisseur auditif. La passation se déroule d'après un schéma de type ABBA (A = passation sans signal avertisseur; B = passation avec signal avertisseur).

- ✓ *Attention divisée*

Dans cette épreuve, le patient doit traiter simultanément deux sources d'informations : l'une visuelle, l'autre auditive. Il doit émettre une réponse en appuyant sur une touche réponse à l'apparition d'un pattern graphique particulier (identification d'un carré formé par plusieurs croix) et également lors de la détection d'irrégularités dans l'alternance de sons aigus et graves.

- ✓ *Flexibilité mentale*

Une lettre et un chiffre apparaissent simultanément à l'écran. Le sujet a pour tâche d'appuyer sur la touche réponse située du même côté que celui où apparaît l'item cible, à savoir alternativement la lettre puis le chiffre et ainsi de suite, l'endroit d'apparition des cibles étant fixé dans un ordre pseudo- aléatoire.

- ✓ *Go-no-go*

Dans cette tâche, le patient doit appuyer sur une touche réponse à chaque apparition à l'écran d'un stimuli cible, la tâche comprenant deux stimuli cibles et trois distracteurs (les stimuli consistent en un carré comportant un dessin particulier). Le programme enregistre à la fois les temps de réponse du sujet et le nombre d'erreurs (omissions et fausses réponses). Une difficulté d'inhibition se marquerait ici spécifiquement par la présence de fausses réponses (lorsque le sujet ne peut inhiber ses réponses aux stimuli-distracteurs) et/ou par un ralentissement de la vitesse de réaction.

- Trail Making Test, forme A et B

Ce test permet d'apprécier la flexibilité du patient dans le contrôle du déroulement d'une activité portant sur deux types de cibles. Dans un premier temps (TMT-A), on demande au patient de

relier par un trait les nombres allant de 1 à 25 en respectant leur ordre chronologique ascendant, en maintenant le crayon sur la feuille et ce, le plus rapidement possible. Dans un deuxième temps (TMT-B), le patient doit relier les nombres allant de 1 à 13 et les lettres allant de A à L ; tout en alternant les deux types de stimuli dans leur succession ascendante : 1 A 2 B 3 C, etc. Il est également précisé que la pointe doit être maintenue sur la feuille et qu'il faut travailler le plus rapidement possible sans se tromper.

Pour les deux versions du TMT, le sujet s'exerce sur une feuille d'exemple : TMT-A : 1 à 8, TMT-B : 1A à 13. Outre le nombre d'erreurs éventuellement commises, la comparaison du temps nécessaire à la réalisation des deux parties de l'épreuve, qui chacune comprend un nombre d'items, permet d'évaluer la flexibilité attentionnelle du sujet, c'est-à-dire l'aisance avec laquelle il peut passer d'un type d'item à un autre tout en inhibant les processus de simple comptage ou d'énonciation automatique de l'alphabet.

- Tour de Londres

Il s'agit d'une épreuve de planification et de résolution de changements de position de 3 perles sur 3 tiges d'un support en un minimum de déplacements. Plusieurs niveaux de complexité sont proposés: résolution en 3, 4, 5 ou 6 mouvements minimum avec 3 types de mouvements: type "normal", type "incitateur positif" (dès le premier mouvement le sujet peut placer directement une perle à la bonne place) et type "incitateur négatif" (lors du premier mouvement, le sujet doit s'empêcher de mettre directement une perle à la bonne place car cela bloquerait la résolution du problème).

Les échelles et questionnaires psycho-comportementaux détaillés ci-dessous sont classés par ordre alphabétique.

- Echelle d'autonomie (4-IADL)

Les 4 items de l'échelle I.A.D.L de Lawton permettent de dépister les sujets qui présentent une démence non encore diagnostiquée, ou qui la développeront dans l'année. Ces 4 items explorent l'autonomie ou le degré de dépendance du sujet par rapport à 4 activités pratiques de la vie quotidienne (capacité à utiliser le téléphone, moyen de transport, prise de médicament, gérer son argent). Ces 4 activités doivent faire l'objet d'une cotation de 1 à 2, 3, 4 ou 5 points selon les items.

- Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Eldery (IQ-Code)

Ce questionnaire permet l'évaluation du déclin cognitif et de la démence de la personne âgée par l'accompagnant du patient, auquel il est demandé d'estimer l'existence de changements cognitifs entre aujourd'hui et il y a dix ans. Ce questionnaire est composé de 26 questions portant sur des activités de vie quotidienne et coté à partir des réponses : « beaucoup mieux », « un peu mieux », « sans grand changement », « légèrement pire », « nettement pire ».

- Inventaire Neuropsychiatrique – Réduit (NPI-R)

Le but de l'inventaire NeuroPsychiatrique Réduit (NPI-R) est de recueillir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement auprès d'un proche du patient. Il permet d'évaluer 12 types de comportements différents : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité ; anxiété ; exaltation de l'humeur/euphorie ; désinhibition ; irritabilité/instabilité de l'humeur ; sommeil ; appétit/trouble de l'appétit.

La présence de symptômes neuropsychiatriques se rapporte aux changements de comportement qui sont apparus depuis le début de la maladie du patient ou depuis sa dernière évaluation. Si la réponse du proche est positive pour l'un des domaines, une exploration plus approfondie est effectuée en centrant l'évaluation du symptôme sur sa gravité et son retentissement.

La gravité se mesure avec l'échelle suivante : 1 = léger, changement peu perturbant ; 2= moyen, changement plus perturbant ; 3 = important, changement très perturbant. Le retentissement permet de montrer à quel point ce comportement est éprouvant pour l'accompagnant, selon

l'échelle suivante : 1 = pas du tout ; 2 = minimum ; 3 = légèrement ; 4 = sévèrement ; 5 = très sévèrement.

Le score composite est le produit de la gravité du symptôme et de son retentissement. Le score final est l'addition des scores composites.

- MOS-SF36

La SF-36, ou MOS SF-36, est une échelle multidimensionnelle, générique, c'est-à-dire qui évalue l'état de santé indépendamment de la pathologie causale, du sexe, de l'âge, et du traitement. Cette échelle a été administrée en auto-questionnaire. Ses 36 items évaluent 8 dimensions : activité physique (physical function : PF) ; limitations dues à l'état physique (role physical : RP) ; douleurs physiques (bodily pain : BP) ; santé perçue (general health : GH) ; vitalité (vitality : VT) ; vie et relation avec les autres (social function : SF) ; limitations dues à l'état physique (role emotional : RE) ; et santé psychique (mental health : MH) ainsi qu'une dimension particulière à savoir l'évaluation de la santé perçue comparée à un an auparavant (health thinking : HT). Un score moyen physique (PCS = Physical Composite Score) et un score moyen mental (MCS = Mental Composite Score) peuvent être calculés selon un algorithme établi.

- Questionnaire abrégé de Beck

Le questionnaire abrégé de dépression de Beck est composé de 13 questions, chacune comportant 4 propositions. Le patient doit sélectionner la proposition la plus appropriée à sa situation. Le score final s'étend de 0 à 63 points en considérant qu'un score inférieur à 4 points est synonyme d'absence de dépression, le rang 4-13 points correspond à une dépression minimale, 14-19 à une dépression moyenne, 20-28 à une dépression modérée et enfin, le rang 29-63 à une dépression majeure.

- Questionnaire d'anxiété (Y-B)

Le questionnaire Y-B est constitué de 20 questions (score maximum sur 40 points). Le patient répond à chacune des 20 questions en entourant le point correspondant à la colonne requise : « presque jamais », « parfois », « souvent » ou « presque toujours ». Son score d'anxiété trait définit ainsi son anxiété générale (caractéristique individuelle du patient qui se manifeste par une propension à montrer de l'inquiétude, du stress, ...).

- Questionnaire d'auto-évaluation de l'attention (QAA)

Le questionnaire est composé de 66 questions, subdivisées en 10 sections. Il porte sur différentes situations de vie quotidienne, essaie d'apprécier différents aspects de l'attention et comporte aussi des questions sur la qualité de la mémoire de travail. Pour chaque rubrique il est demandé au sujet de répondre à la question sur une échelle de type Likert allant de 1 (=jamais), 6 (=toujours). Le score total se calcule par la moyenne des scores de toutes les sous-échelles.

- Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM)

Le questionnaire original contient 64 questions divisées en 10 sections représentant les différents domaines de la mémoire. Le répondant doit évaluer son rendement mnésique se rapportant à chacune des activités énoncées, sur une échelle de type Likert allant de 1 (=jamais), 6 (=toujours). Le score total se calcul par la moyenne des scores de toutes les sous-échelles, sauf la 10^e (questions générales).

- Questionnaire de Motivation

Le questionnaire de motivation de Starskein est composé de 14 questions correspondant à un score total de 42 points. L'examineur interroge le patient sur son état de motivation actuel. L'intéressé peut répondre à la question par 4 possibilités : « pas du tout », « un peu », « oui », « beaucoup ». Si le score final est en dessous ou égal à 14 points, nous pouvons considérer qu'il existe de l'apathie.

- Questionnaire de plainte cognitive (QPC)

Le QPC est composé de 10 questions (score total sur 10 points). Les deux premières questions évaluent le fonctionnement général de la mémoire. Les huit autres questions explorent les domaines relativement spécifiques à la maladie d'Alzheimer.

- Questionnaire de plainte des fonctions exécutives : DEX questionnaire

Ce questionnaire comporte 20 questions destinées à rendre compte des perturbations consécutives au syndrome dyséxecutif, telles qu'elles sont susceptibles d'apparaître dans le quotidien des patients. Ces questions recouvrent 4 domaines de changements : émotionnel, motivationnel, comportemental et cognitif. Chaque question est cotée sur une échelle de Lickert en 5 points : jamais (0 point) à très souvent (4 points).


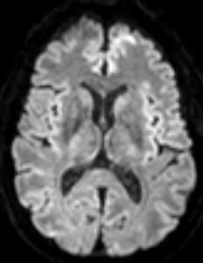
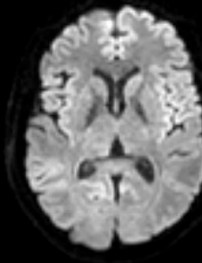
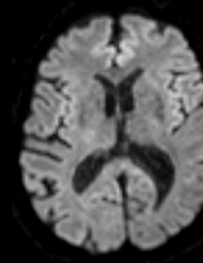
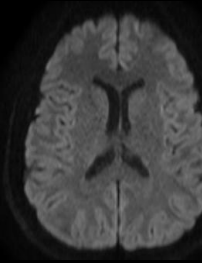
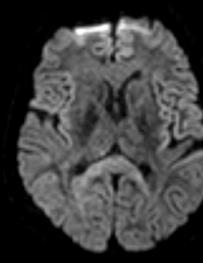
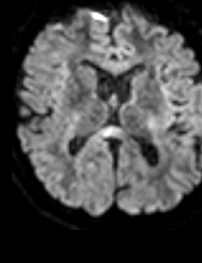
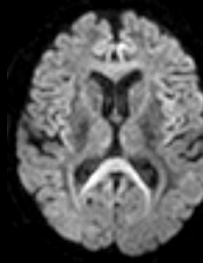
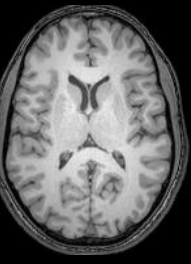
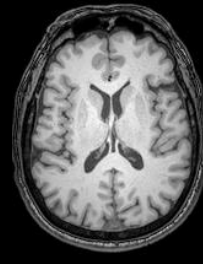
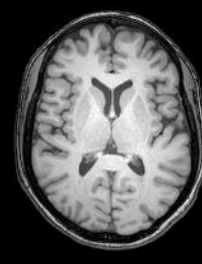
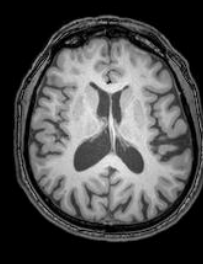
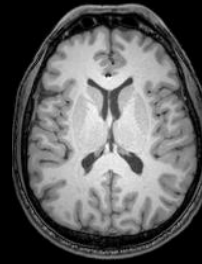
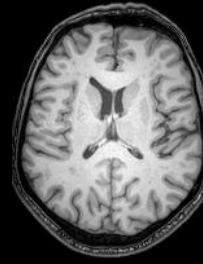
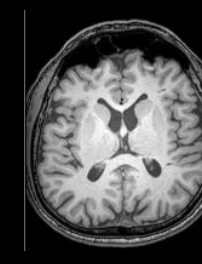
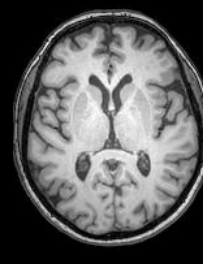
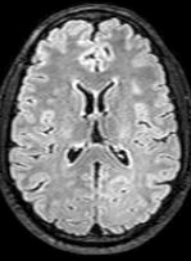
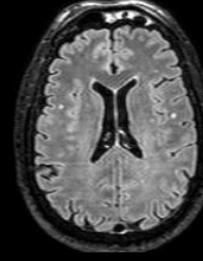
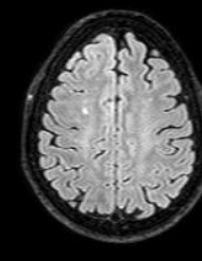
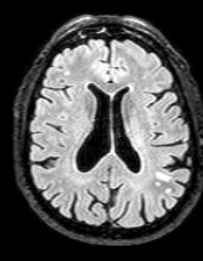
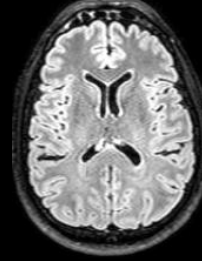
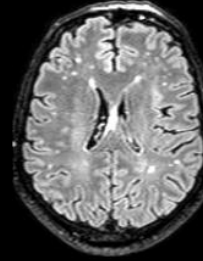
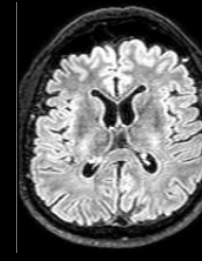
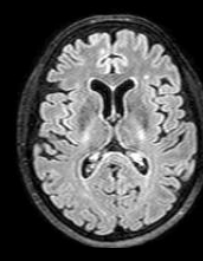
- Questionnaire de qualité de vie

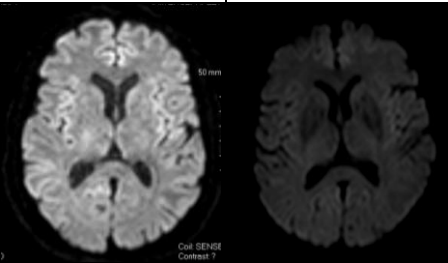
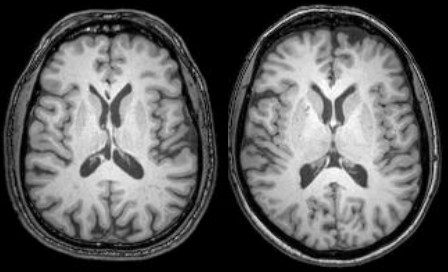
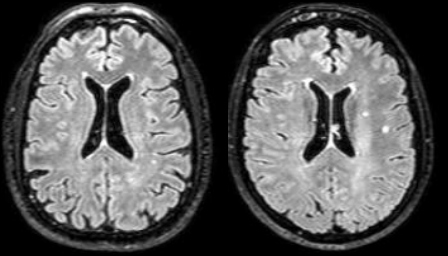
Ce questionnaire est composé de 13 domaines (score maximum sur 52) portant tant sur les activités de vie quotidienne, sociale et professionnelle. Le patient est invité à estimer la qualité de ces domaines en entourant l'une des propositions suivantes : « mauvais », « assez bon », « bon », « excellent », « ne peut pas répondre ».

- Patient Competency Rating Scale (PCRS)

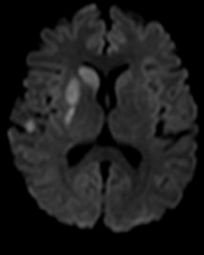
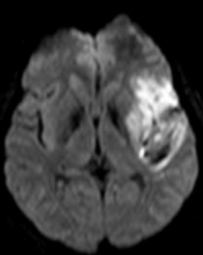
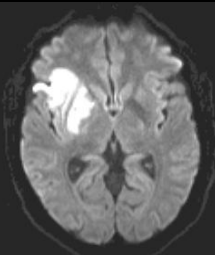
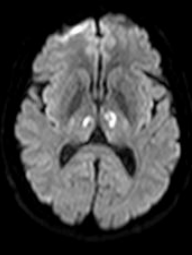
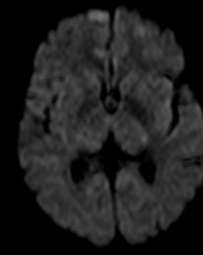
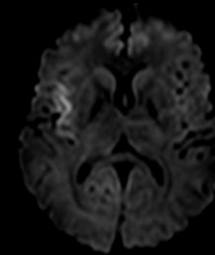
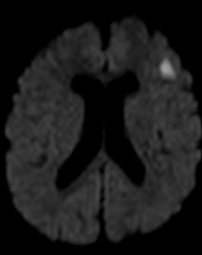
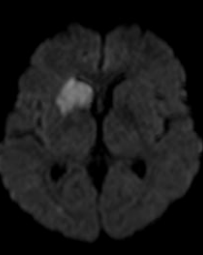
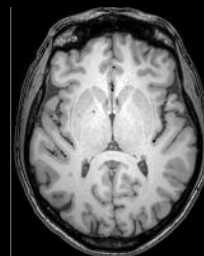
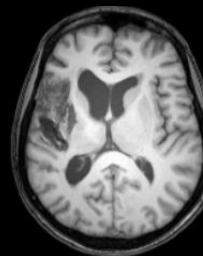
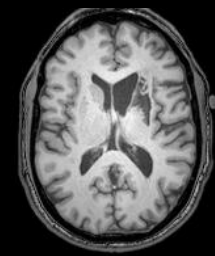
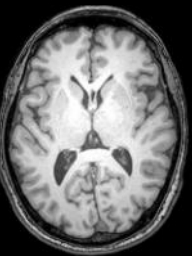

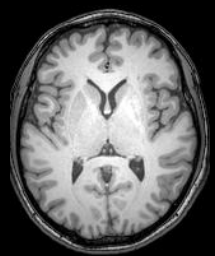
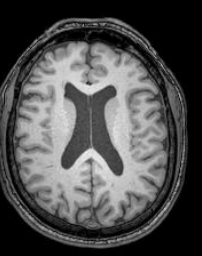
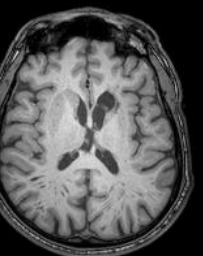
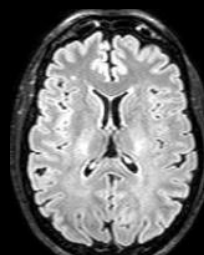
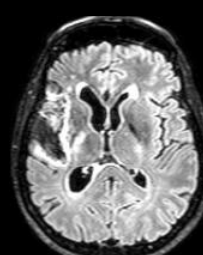
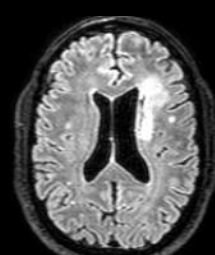
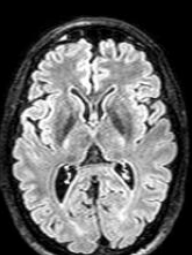
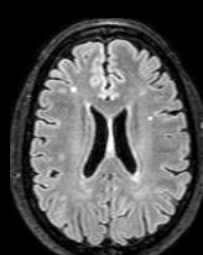
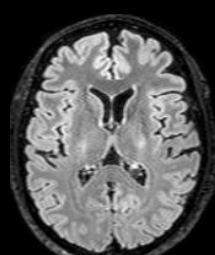
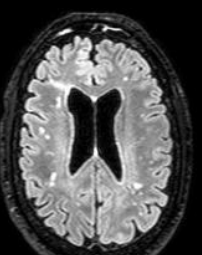
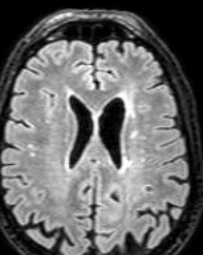
Ce questionnaire évalue le handicap d'origine cognitif et l'anosognosie. Le sujet répond à chacune des 30 questions (score de 150 points) en mettant une croix dans la colonne requise : « Je ne peux pas le faire », « Ca m'est très difficile à faire », « Je peux le faire avec quelques difficultés », « Ca m'est presque facile à faire » et « Je peux le faire avec facilité ». L'anosognosie est calculée à partir de l'écart entre le score obtenu au PCRS forme patient et au PCRS forme pour un tiers.

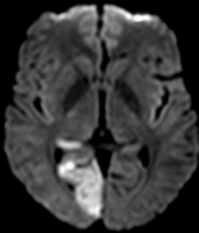
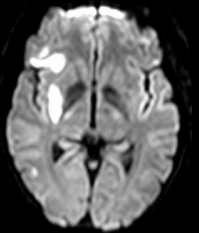
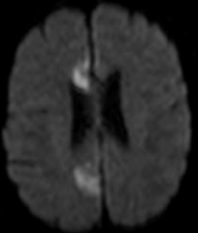
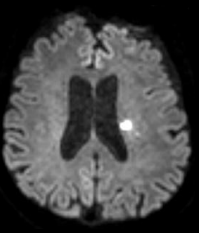
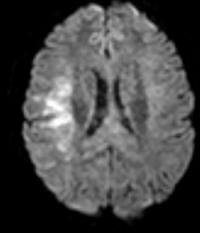
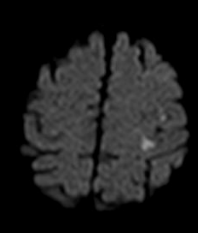
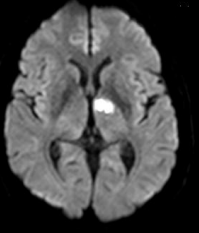
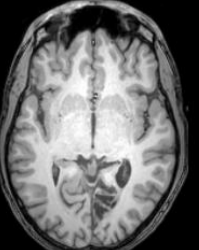
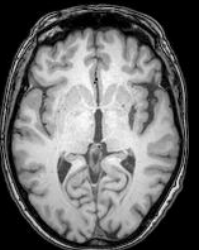
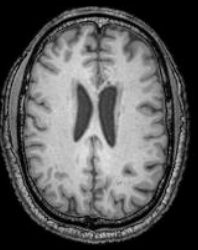
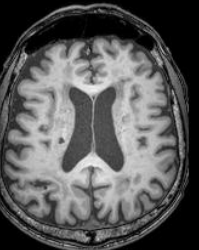
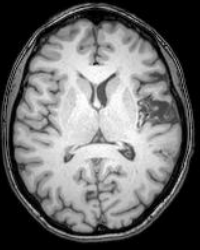
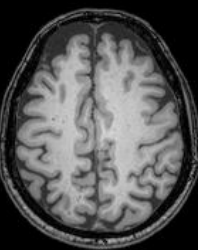
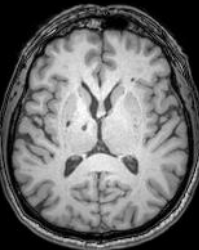
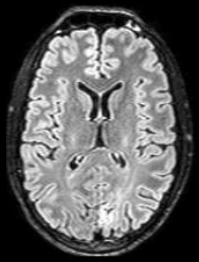
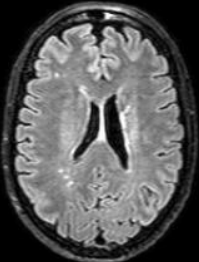
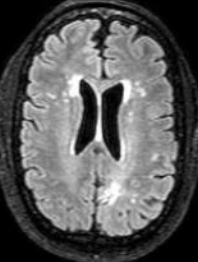
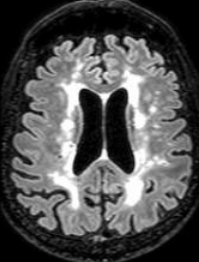
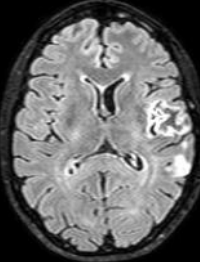
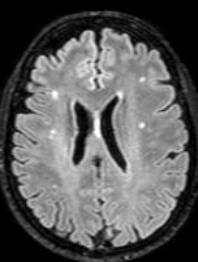
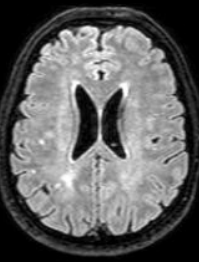
ANNEXE 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES SUJETS CONTROLES AIT – ETUDE 2

	FL13	FD14	KT18	CP22	CD23	PG25	EL26	MD27
Sexe	M	M	F	M	M	M	M	F
Age	24	54	60	64	39	47	53	54
NSC	12	11	7	9	12	14	11	12
Fazekas	1 (1/0/0)	4 (1/1/2)	3 (0/1/2)	5 (1/13)	0	6 (1/2/3)	0	3 (1/1/1)
Délai HIC - IRM	132	85	188	306	60	280	791	127
IRM, diffusion								
IRM, T1								
IRM, FLAIR								

	GE28	PM29
Sexe	M	F
Age	64	48
NSC	9	12
Fazekas	3 (1/1/1)	4 (1/1/2)
Délai HIC - IRM	136	112
IRM, diffusion		
IRM, T1		
IRM, FLAIR		

CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS –ETUDE 2

	NB01	NE02	FF03	PC04	SM05	JM07	BG08	JD09
Sexe	F	F	M	M	F	M	M	M
Age	40	45	48	41	47	39	40	55
NSC	15	11	11	14	12	15	11	9
Fazekas	3 (1/1/1)	5 (1/1/3)	5 (1/1/3)	0	5 (1/1/3)	1 (1/0/0)	5 (1/1/3)	6 (1/2/3)
Délai HIC-IRM	332	151	123	110	187	104	101	569
IRM, diffusion								
IRM, T1								
IRM, FLAIR								

	MS10	MA11	JN12	DB16	AV17	OG19	GR24
Sexe	M	F	M	M	F	F	M
Age	24	63	64	62	49	55	56
NSC	11	15	9	16	17	11	20
Fazekas	0	4 (1/1/2)	6 (2/1/3)	9 (3/3/3)	1 (1/0/0)	5 (1/1/3)	6 (1/2/3)
Délai HIC - IRM	263	635	371	174	157	612	162
IRM, diffusion							
IRM, T1							
IRM, FLAIR							

**ANNEXE 3 : EFFETS PRINCIPAUX ET COORDONNEES ANATOMIQUES DES ACTIVATIONS
FONCTIONNELLES MOYENNES RETROUVEES CHEZ LE GROUPE CONTROLE AIT LORS DE LA
TACHE DE N-BACK – ETUDE 2**

Régions	Hémisphère	MNI			k	T
		x	y	z		
0 Back						
Cervelet	G/D	28	-70	-26	587	12.87
1 Back						
Cervelet, fusiforme G	G/D	-34	-68	-34	1646	15.65
Noyaux gris centraux, Frontal Inférieur triangulaire	G	-26	8	12	424	10.68
Gyrus précentral, Frontal supérieur et médian	D	22	-2	44	251	9.89
Pariétal Inférieur, gyrus supramarginal	G	-48	-48	54	236	7.59
Pariétal Inférieur et supérieur	D	32	-56	40	290	6.92
2 Back						
Cervelet, gyrus lingual, Gyrus temporal inférieur, médian et supérieur, gyrus fusiforme, gyrus lingual, Occipital inférieur	G/D	-4	-84	-22	10584	22.61
Aire motrice supplémentaire, gyrus précentral et postcentral, Frontal inférieur, médian et supérieur, Frontal inférieur operculaire, orbitaire et triangulaire, Gyrus cingulaire antérieur et médian, Opércule rolandique, Temporal supérieur, Insula, noyaux gris centraux	G/D	40	36	26	12082	20.60
Pariétal supérieur et inférieur, Occipital supérieur, gyrus angulaire, précuneus	D	50	-54	34	3552	14.50
Pariétal inférieur et supérieur, gyrus supramarginal, Occipital Supérieur, cuneus et Temporal supérieur	G	-54	-40	46	3360	11.29
Noyaux gris centraux	D	16	-4	2	551	9.81
Occipital médian et fusiforme	G	-36	-72	14	209	7.64
2>0 Back						
Pariétal Inférieur et supérieur, gyrus angulaire, précuneus, Occipital médian et supérieur, Temporal médian et supérieur, gyrus supramarginal	G/D	36	-66	36	9340	24.22
Cervelet, Temporal Inférieur et médian, Gyrus fusiforme, Occipital inférieur	G/D	-24	-66	-30	6620	17.82
Frontal inférieur, médian et supérieur, Frontal inférieur operculaire, Aire Motrice Supplémentaire, gyrus précentral, Frontal supérieur médial, Frontal médian, gyrus cingulaire antérieur et médian, Aire Motrice Supplémentaire	G/D	-4	-4	68	1661	17.26
Frontal inférieur triangulaire et orbitaire, frontal médian et Frontal supérieur et médian orbitaire	G/D	12	18	38	1165	14.45
Frontal inférieur triangulaire et orbitaire, frontal médian et Frontal supérieur et médian orbitaire	D	40	36	26	1146	13.89
Frontal inférieur triangulaire, operculaire et orbitaire, frontal inférieur, médian et supérieur orbitaire, Opércule rolandique, putamen, insula	G	-24	54	0	1892	11.42
Frontal inférieur operculaire, Opércule rolandique, Frontal médian et supérieur, Précentral, aire motrice supplémentaire, gyrus précentral	G/D	54	10	8	164	9.38
Cervelet	G	-20	-2	60	650	8.15
Frontal inférieur Triangulaire et orbitaire	G/D	-16	-38	-38	317	7.95
	D	40	22	0	156	6.34

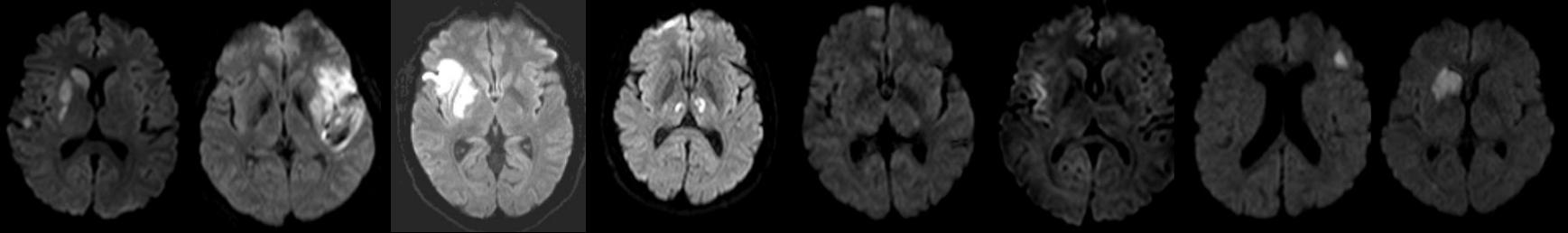
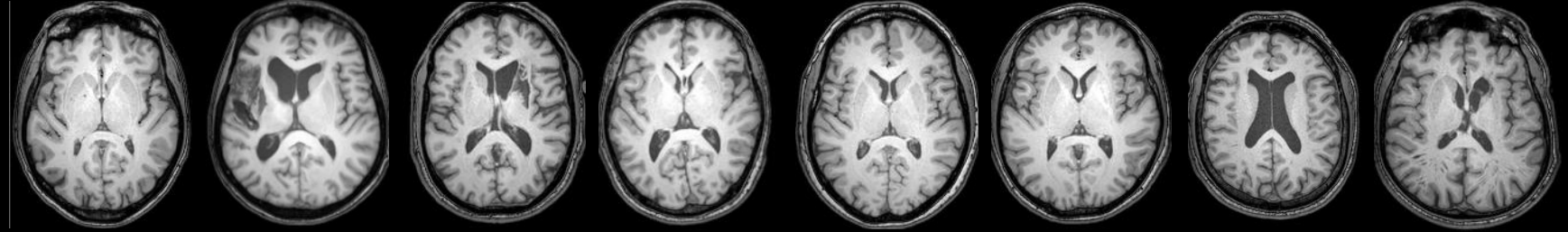
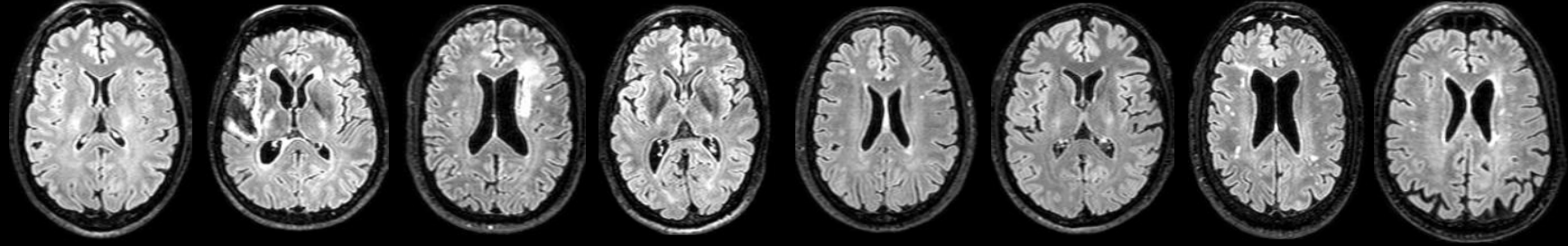
*Tous les effets sont reportés pour p<0.001 non corrigé, significatif sur les clusters.
Groupe AIT (n=10)*

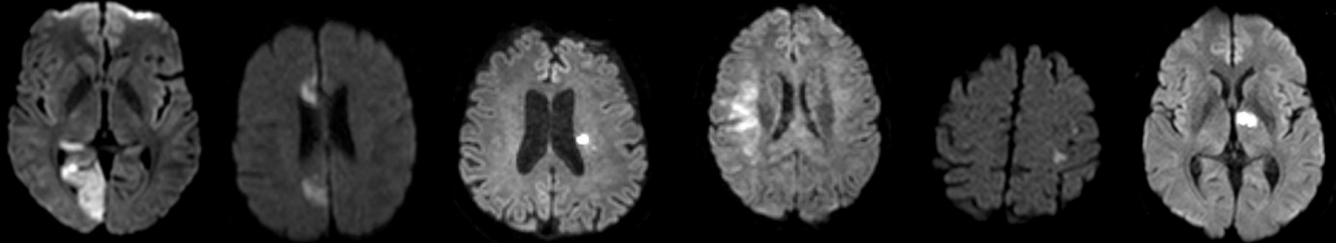
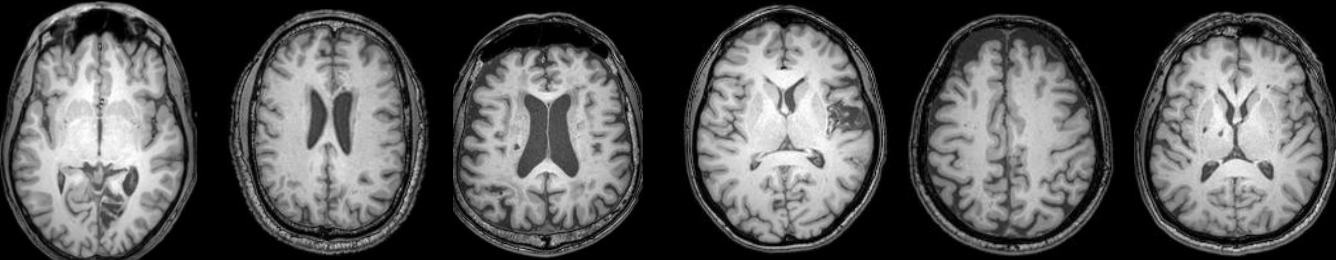
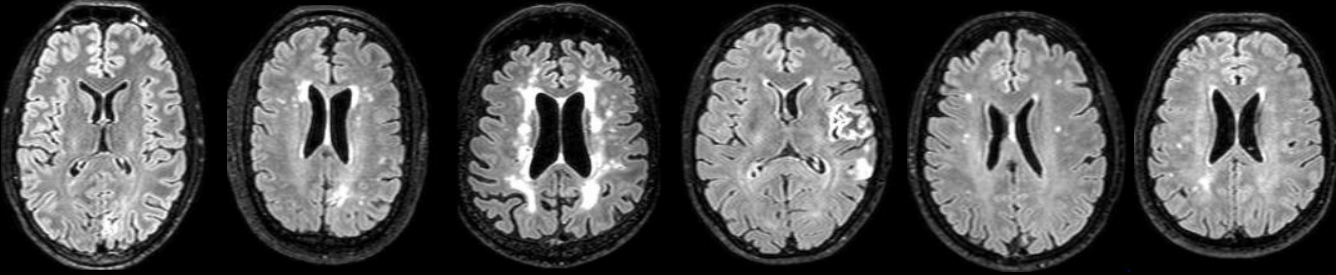
ANNEXE 4 : EFFETS PRINCIPAUX ET COORDONNEES ANATOMIQUES DES ACTIVATIONS
FONCTIONNELLES MOYENNES RETROUVEES CHEZ LE **GROUPE PATIENT** LORS DE LA TACHE DE
N-BACK – ETUDE 2

Régions	Hémisphère	MNI			k	T
		x	y	z		
0 Back						
Aire motrice supplémentaire, Cingulaire médian, Frontal supérieur	G/D	-8	4	58	1042	9.61
Cervelet, gyrus fusiforme, Occipital Inférieur et médian, Temporal Inférieur et médian	G	-44	-64	-16	1424	8.23
Frontal inférieur orbitaire et operculaire, Insula	D	38	20	-6	293	5.80
Cervelet	G/D	26	-68	-30	1649	5.69
Gyrus précentral et postcentral, Pariétal inférieur, Frontal médian et supérieur	G	-42	-4	52	1028	5.66
1 Back						
Cervelet, fusiforme G, temporal inférieur et médian, gyrus lingual, Occipital Inférieur	G/D	-40	-60	-34	6252	15.44
Pariétal inférieur et supérieur, gyrus angulaire, gyrus supramarginal, gyrus postcentral, Occipital médian et supérieur	G	-42	-48	48	3203	10.50
Aire motrice supplémentaire, Gyrus précentral, Frontal supérieur et médian, Frontal inférieur operculaire et triangulaire, Cingulaire médian, Frontal supérieur médial,	G/D	-6	4	60	4081	9.65
Gyrus précentral et postcentral, Frontal inférieur operculaire, orbitaire et triangulaire, pole temporal supérieur, Insula, opercule rolandique, putamen, frontal supérieur,	G	-30	16	0	3527	9.11
Frontal inférieur orbitaire et triangulaire, putamen, insula	D	34	22	-6	485	8.91
Pariétal inférieur et supérieur, gyrus angulaire, gyrus supramarginal, Occipital supérieur et médian	D	52	-40	48	2407	8.75
Frontal inférieur triangulaire, frontal médian	D	44	40	14	421	5.89
2 Back						
Pariétal Inférieur et Supérieur, Occipital médian, gyrus angulaire, gyrus supramarginal ; Temporal supérieur et médian, Occipital supérieur, gyrus postcentral, Précuneus	G	-42	-48	44	4819	14.67
Frontal médian et supérieur, Frontal inférieur operculaire, triangulaire et orbitaire, frontal supérieur médial, Frontal supérieur orbitaire, gyrus précentral et postcentral, Cervelet, Aire motrice supplémentaire, noyaux gris centraux, insula, occipital inférieur et médian, gyrus lingual, gyrus fusiforme, temporal inférieur, médian et supérieur, pole temporal supérieur, putamen, cingulaire médian, opercule rolandique	G/D	42	34	22	25890	11.25
Pariétal inférieur et supérieur, gyrus angulaire, gyrus supramarginal, Occipital supérieur et médian, précuneus, cuneus, gyrus postcentral	D	46	-44	40	4286	9.75
Frontal médian, Frontal médian et inférieur orbitaire, Frontal inférieur triangulaire	G	-40	50	-10	356	6.83

2>0 Back							
Pariétal inférieur et supérieur, précuneus, occipital médian et supérieur, gyrus angulaire, gyrus supramarginal, cuneus	G/D	-50	-52	42	6488	10.48	
Frontal médian et supérieur, Frontal inférieur operculaire, orbitaire et triangulaire, frontal supérieur médial, gyrus précentral, aire motrice supplémentaire, insula, cingulaire médian et antérieur, opercule rolandique, frontal médian orbitaire, pole temporale supérieur	G/D	-6	10	48	12175	10.17	
Noyaux gris centraux, hippocampe,	G/D	10	-20	-4	796	8.35	
Cervelet, gyrus fusiforme, temporal inférieur, occipital inférieur	G/D	-46	-58	-34	1909	7.31	
Frontal médian et supérieur, frontal médian, inférieur et supérieur orbitaire, frontal inférieur triangulaire	G	-38	48	-4	321	7.01	
Gyrus lingual, occipital inférieur et médian, gyrus fusiforme, cervelet	G	-36	-94	-14	273	6.05	
Gyrus lingual, occipital médian, calcarine,	D	34	-92	-8	253	5.78	
Frontal inférieur orbitaire, putamen	D	42	32	-10	230	5.73	
<i>Tous les effets sont reportés pour $p < 0.001$ non corrigé, significatif sur les clusters.</i>							
<i>Groupe patient (n=15)</i>							

ANNEXE 5 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS – ETUDE 3

	NB01	NE02	FF03	PC04	SM05	JM07	BG08	JD09
Sexe	F	F	M	M	F	M	M	M
Age	40	45	48	41	47	39	40	55
NSC	15	11	11	14	12	15	11	9
Fazekas	3 (1/1/1)	5 (1/1/3)	5 (1/1/3)	0	5 (1/1/3)	1 (1/0/0)	5 (1/1/3)	6 (1/2/3)
Délai HIC-IRM E1	332	151	123	110	187	104	101	569
IRM, diffusion								
IRM, T1								
IRM, FLAIR								

	MS10	JN12	DB16	AV17	OG19	GR24
Sexe	M	M	M	F	F	M
Age	24	64	62	49	55	56
NSC	11	9	16	17	11	20
Fazekas	0	6 (2/1/3)	9 (3/3/3)	1 (1/0/0)	5 (1/1/3)	6 (1/2/3)
Délai HIC - IRM	263	371	174	157	612	162
IRM, diffusion						
IRM, T1						
IRM, FLAIR						

ANNEXE 6: EFFETS PRINCIPAUX ET COORDONNEES ANATOMIQUES DES ACTIVATIONS
 FONCTIONNELLES MOYENNES RETROUVEES LORS DE LA TACHE DE N-BACK A **E1, E3 ET E4-**
 ETUDE 3

E1	Régions	Hémisphère	MNI			k	T
			x	y	z		
2>0 Back							
	Pariétal Inférieur et supérieur, Angulaire, Supramarginal, Précuneus, Occipital médian et supérieure, Cuneus, Postcentral.	G/D	-52	-50	48	5742	11.66
	Frontal supérieur médial et orbitaire, Frontal médian et supérieur, Précentral, Cingulaire médian, Aire Motrice Supplémentaire, Frontal inférieur operculaire, orbitaire et triangulaire, Insula, Pole temporal supérieur, Temporal supérieur, Opercule rolandique.	G/D	42	34	32	10042	10.70
	Pallidum et Thalamus.	G	-20	-4	4	266	8.86
	Cervelet, Fusiforme.	G/D	-36	-62	-36	1255	8.04
	Insula R, Frontal inférieur orbitaire	D	32	26	0	236	6.72
	Cervelet et fusiforme	D	40	-64	-24	323	6.06
Tous les effets sont reportés pour $p<0.001$ non corrigé, significatif sur les clusters.							

Effets principaux et coordonnées anatomiques au contraste 2>0 Back, Visite E1

E3	Régions	Hémisphère	MNI			k	T
			x	y	z		
2>0 Back							
	Pariétal inférieur et supérieur, Occipital médian et supérieur, Supramarginal, Angulaire.	G	-26	-52	34	1153	7.43
	Angulaire, Pariétal inférieur et supérieur, occipital supérieur et médian, Supramarginal, Précuneus.	D	28	-64	34	1532	7.42
	Aire motrice supplémentaire, Frontal supérieur médial, Cingulaire médian.	G/D	0	14	52	303	6.44
	Frontal médian et inférieur triangulaire	D	42	38	32	329	6.06
Tous les effets sont reportés pour $p<0.001$ non corrigé, significatif sur les clusters.							

Effets principaux et coordonnées anatomiques au contraste 2>0 Back, Visite E3

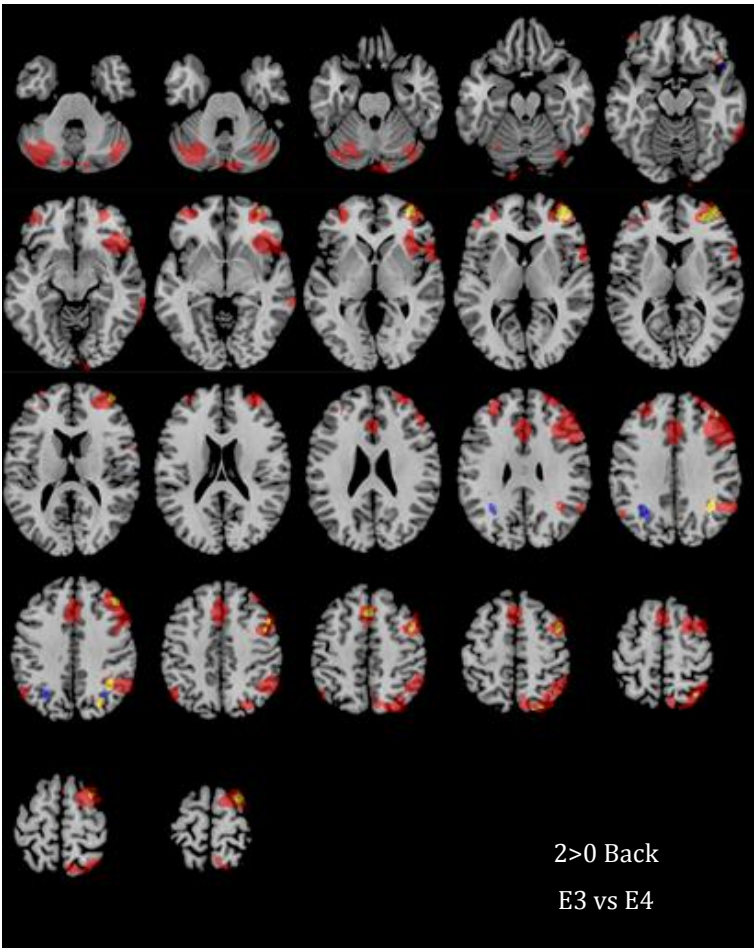
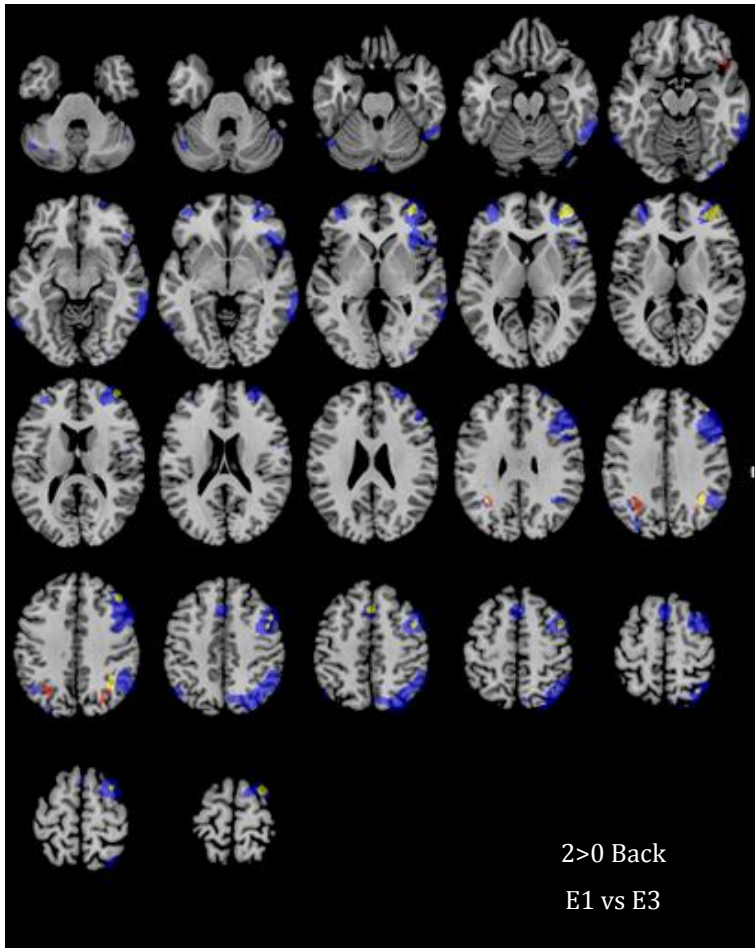
E4	Régions	Hémisphère	MNI			k	T
			x	y	z		
2>0 Back							
	Angulaire, Supramarginal, Pariétal inférieur, Occipital supérieur et médian.	D	24	-68	32	659	6.88
	Pariétal inférieur et supérieur, Angulaire, Occipital médian et supérieur, Précuneus, Cuneus.	G/D	-46	50	52	2334	6.78
	Frontal supérieur et médian, Frontal supérieur médial, Cingulaire médian, Aire motrice supplémentaire	G/D	22	10	52	862	6.62
Tous les effets sont reportés pour $p<0.001$ non corrigé, significatif sur les clusters.							

Effets principaux et coordonnées anatomiques au contraste 2>0 Back, Visite E4

ANNEXE 7: EVOLUTION INDIVIDUEL DU SIGNAL BOLD ENTRE E1 ET E3 ET ENTRE E3 ET E4 (p<0.05, FAMILY WISE ERROR, K>20) – ETUDE 3

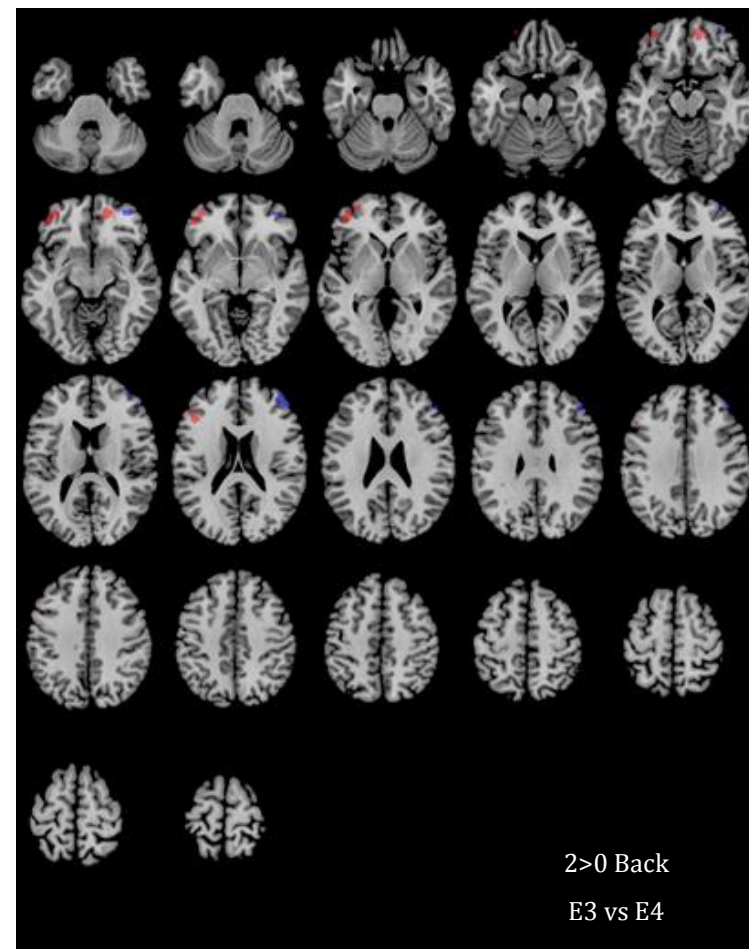
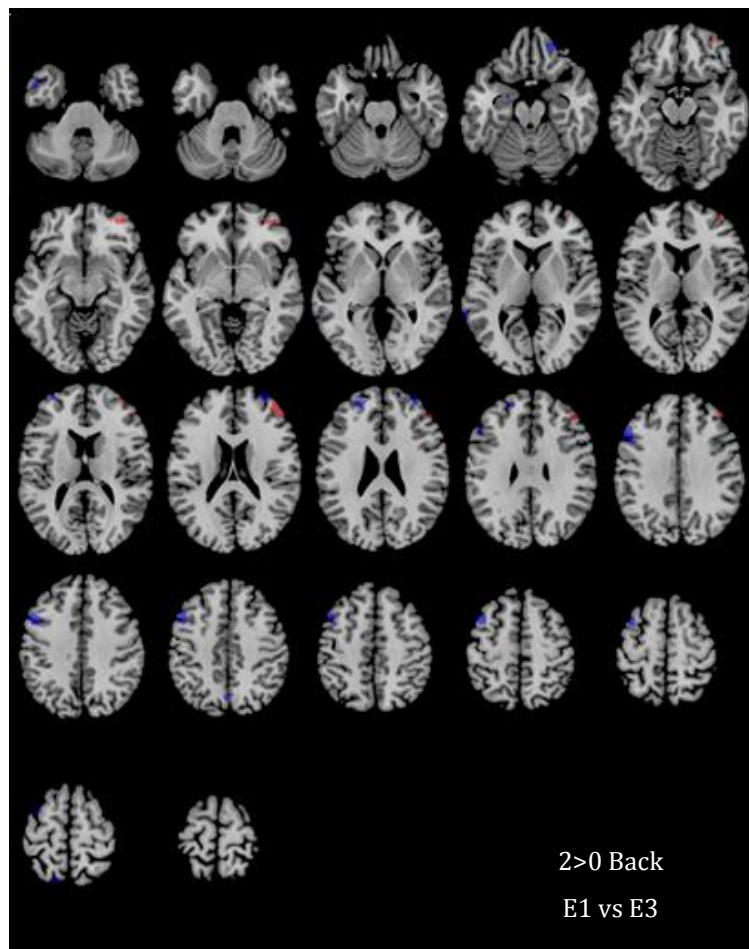
NE02

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



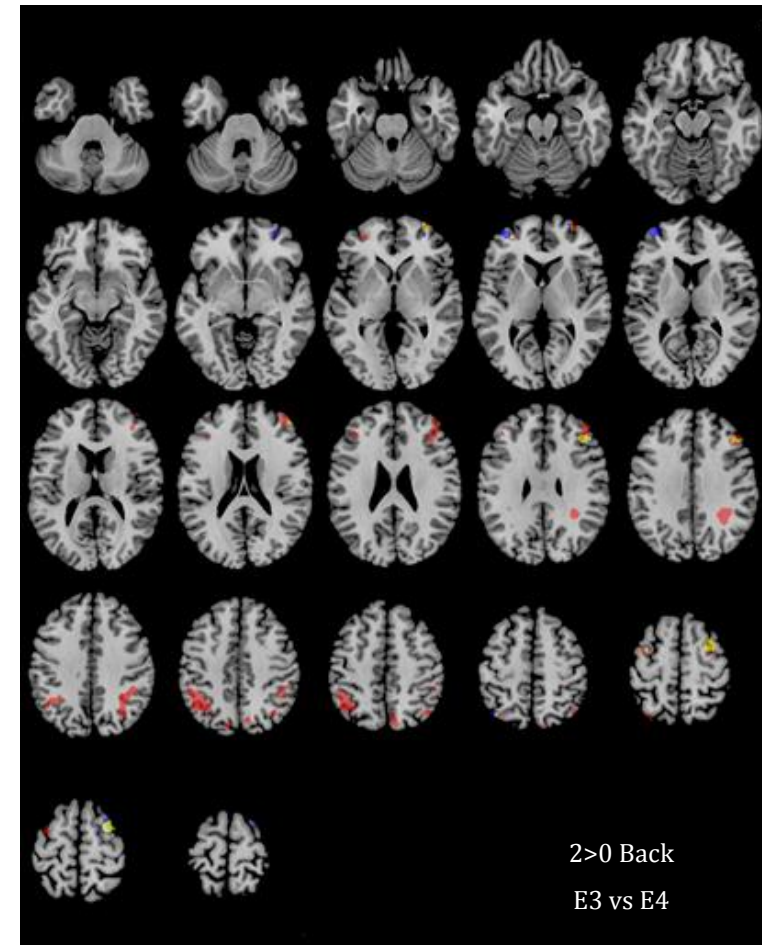
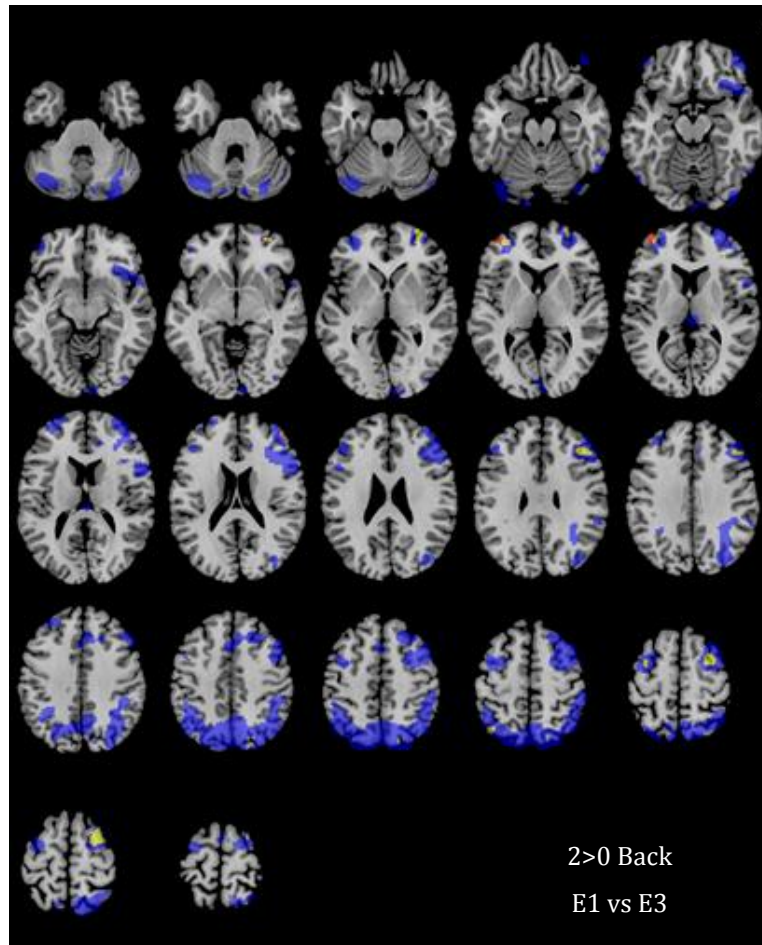
FF03

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



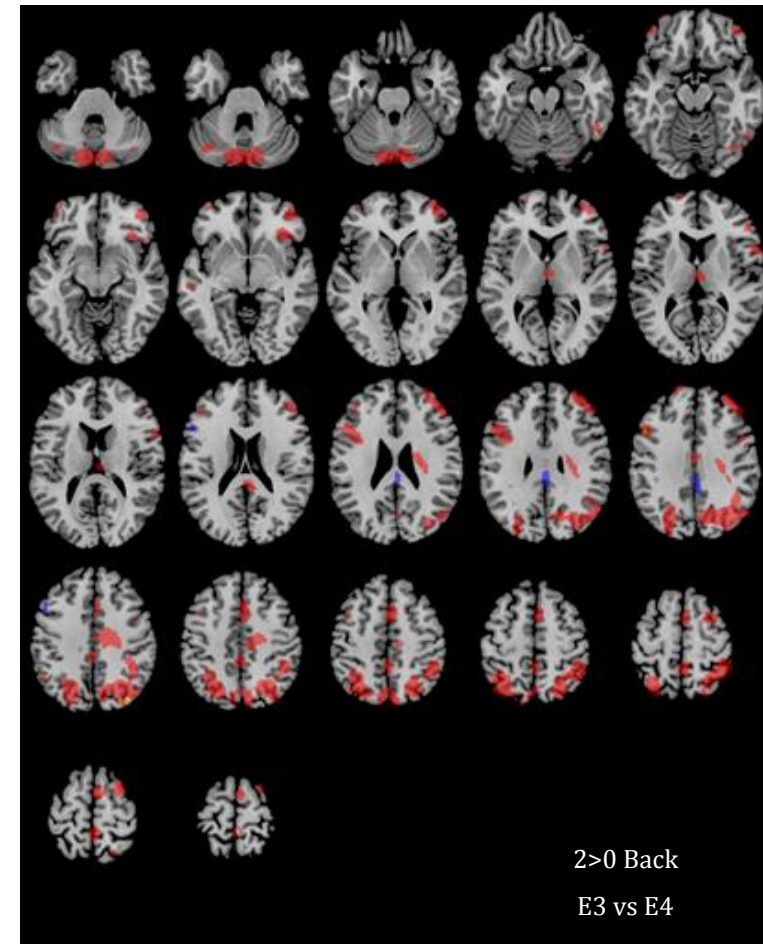
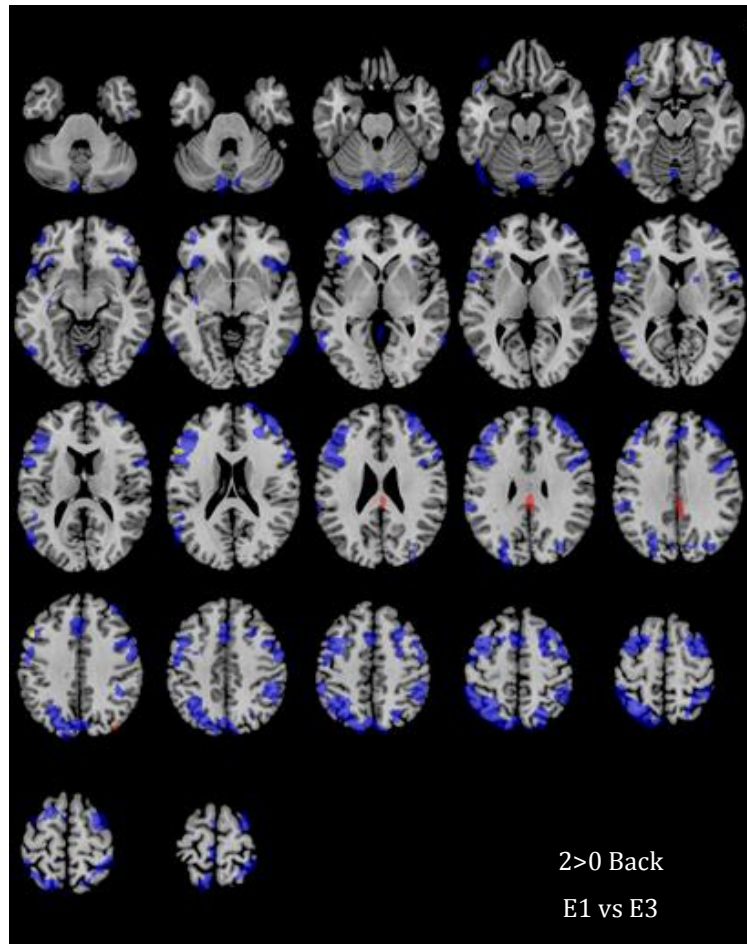
MS10

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



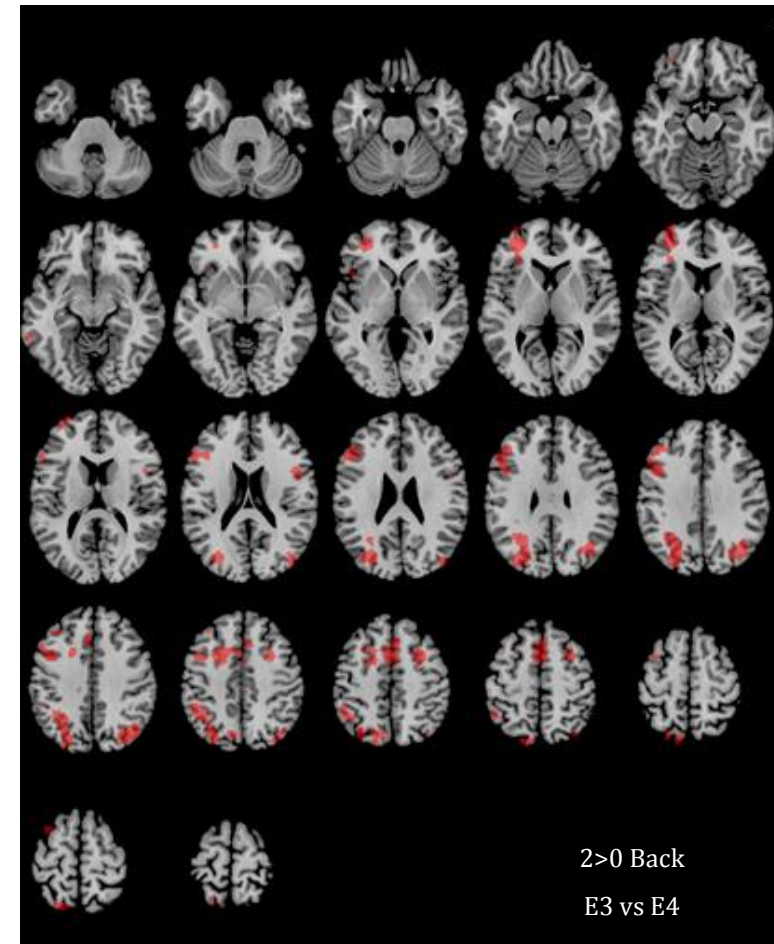
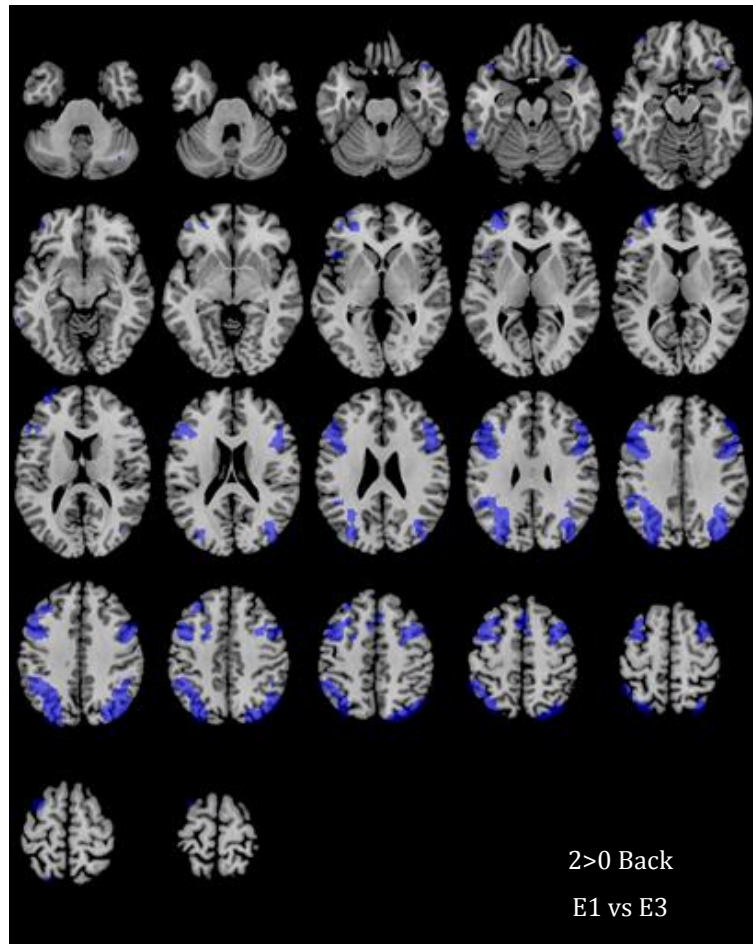
JN12

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



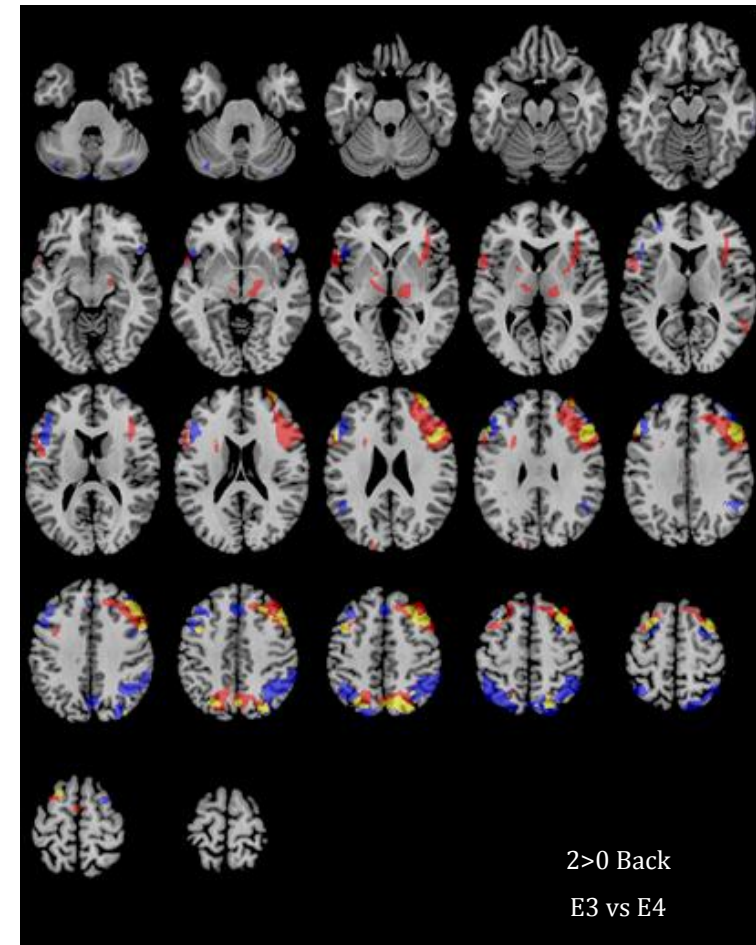
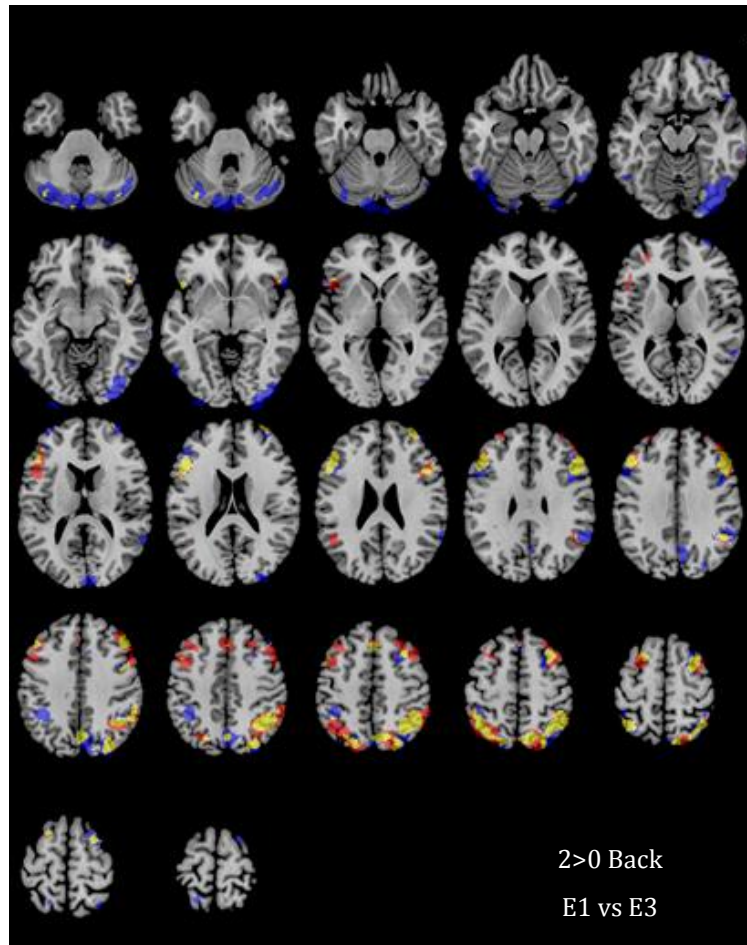
DB16

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVE



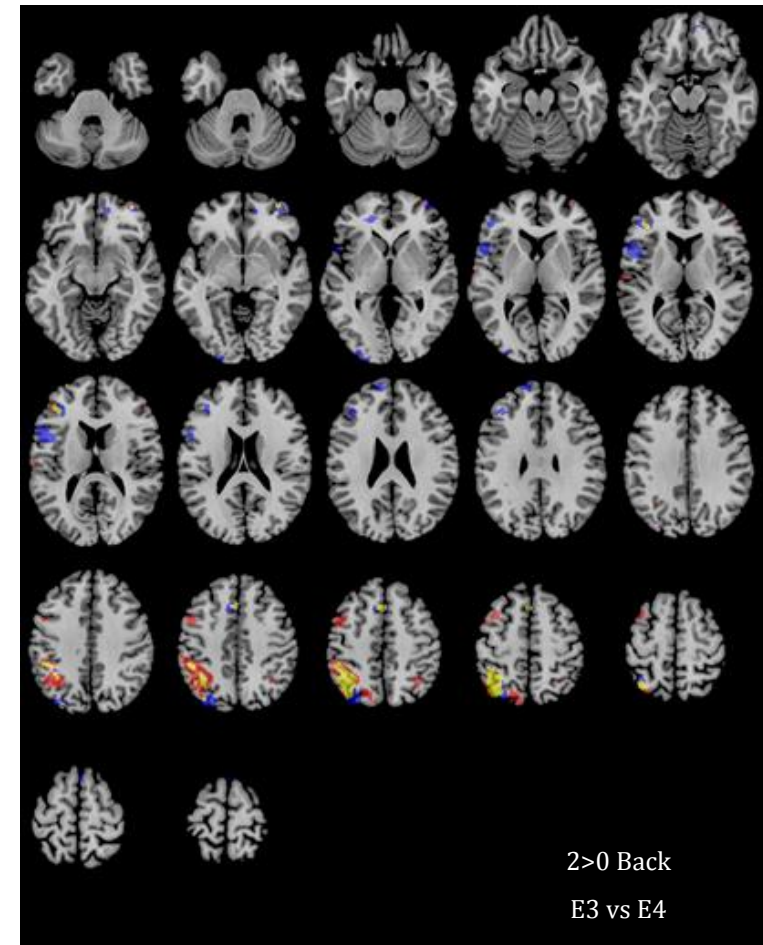
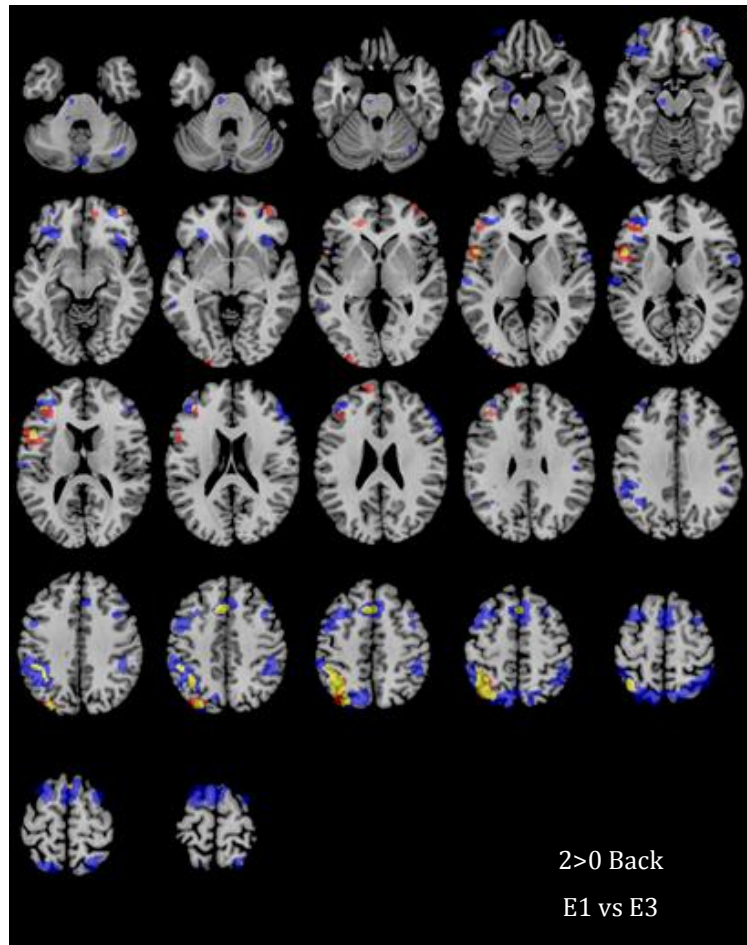
GR24

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



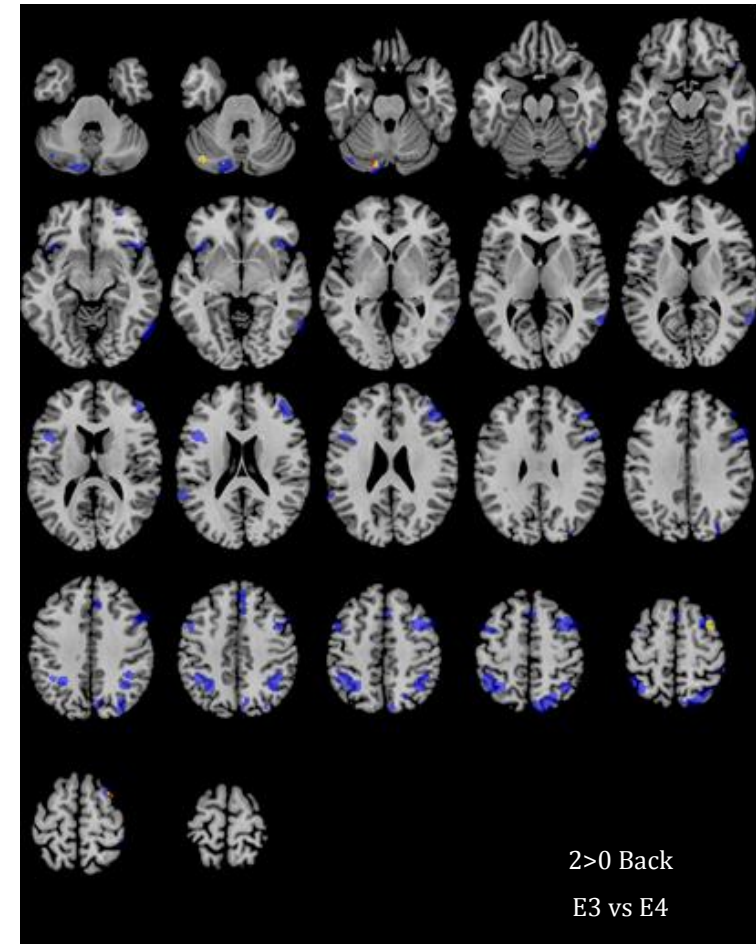
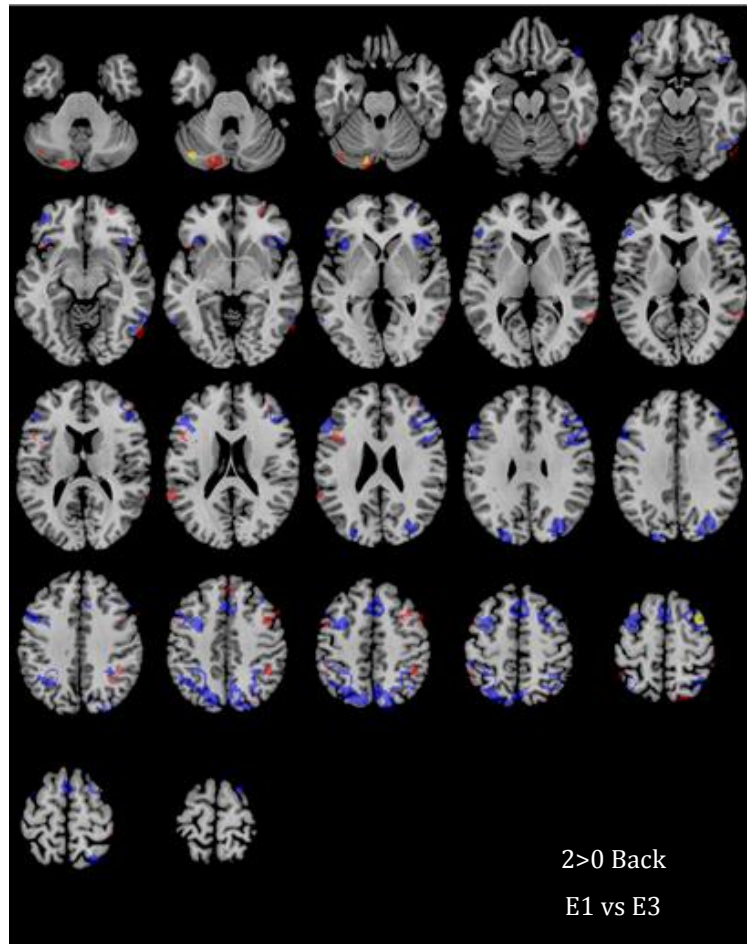
PC04

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



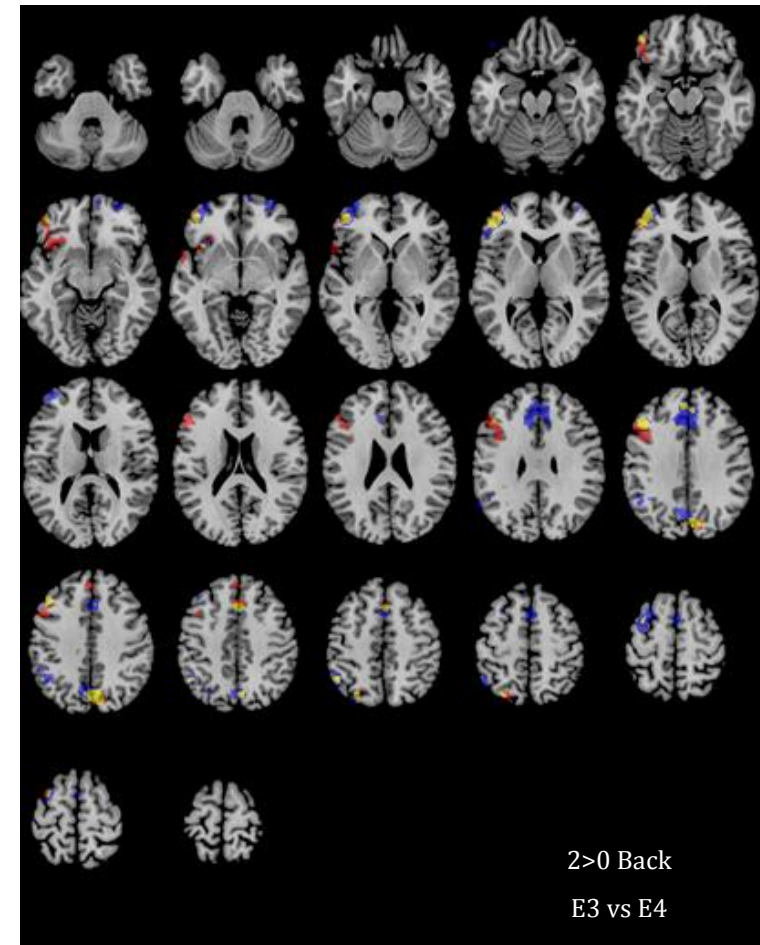
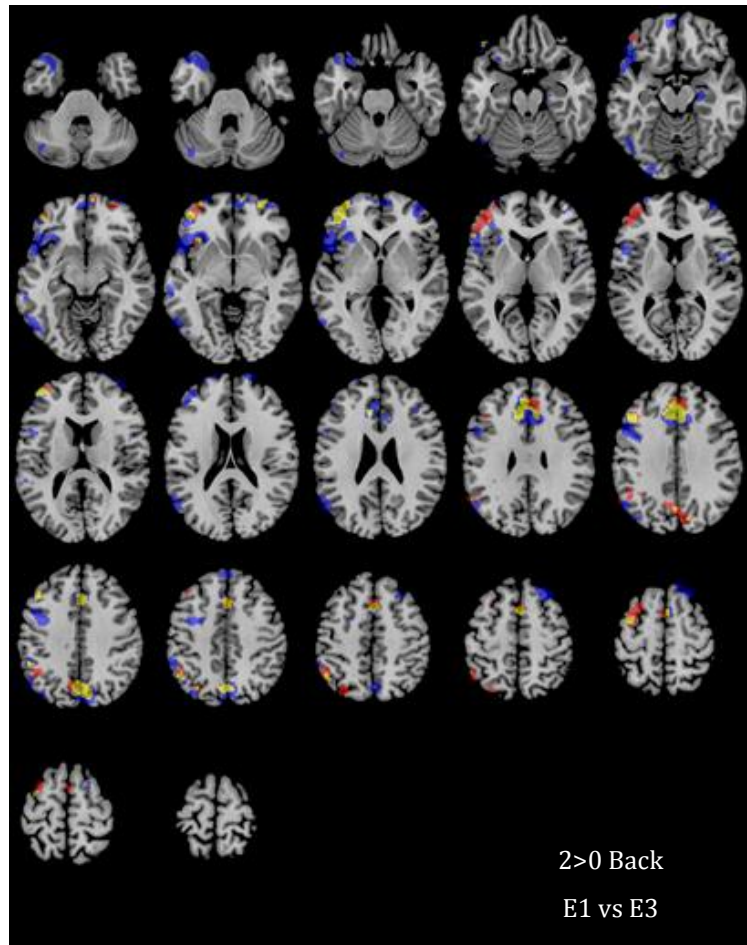
BG08

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



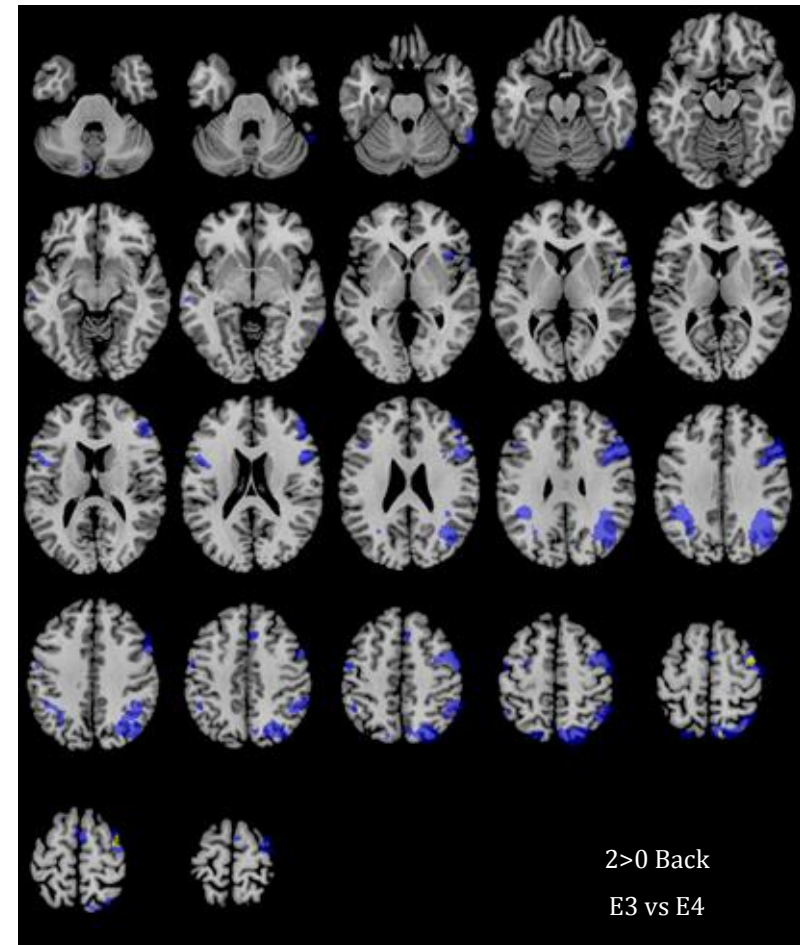
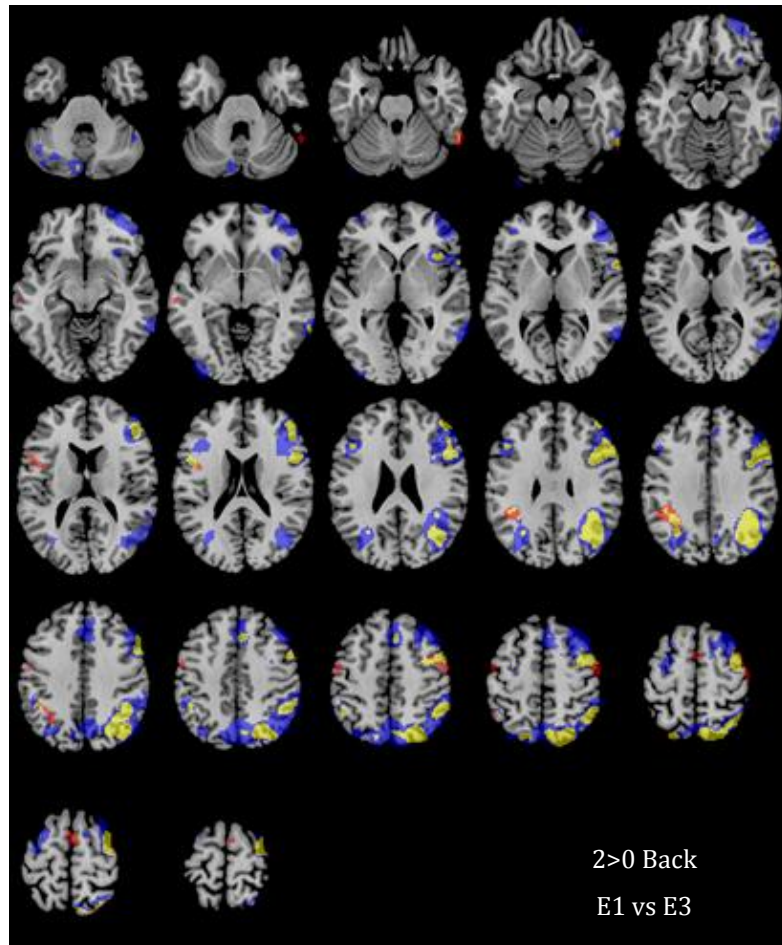
JD09

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



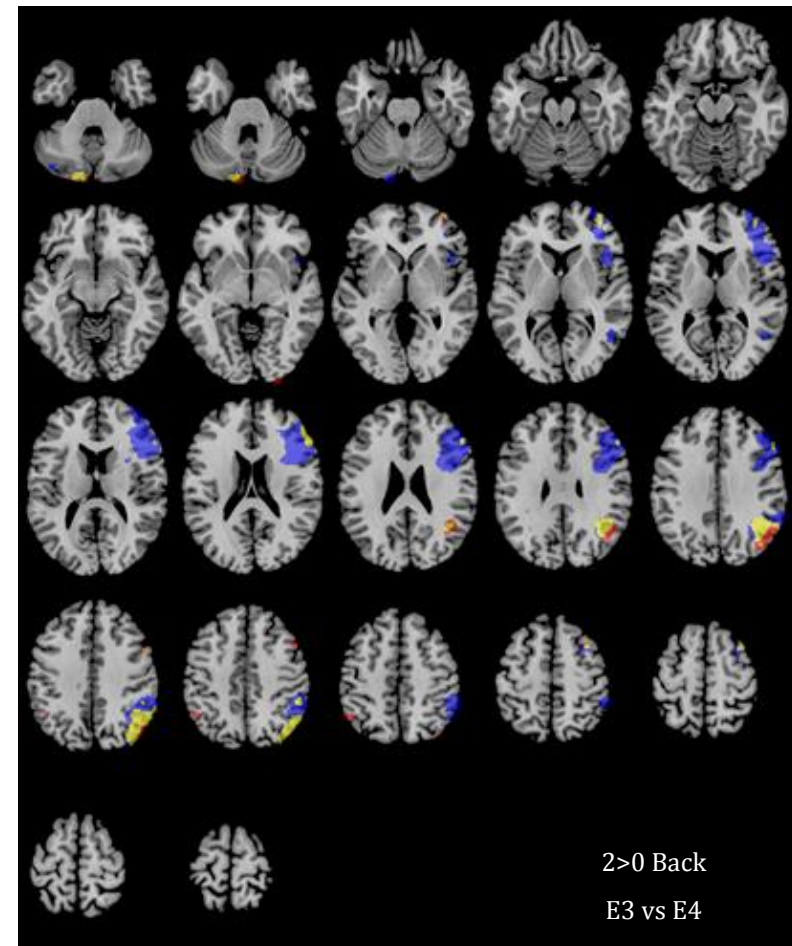
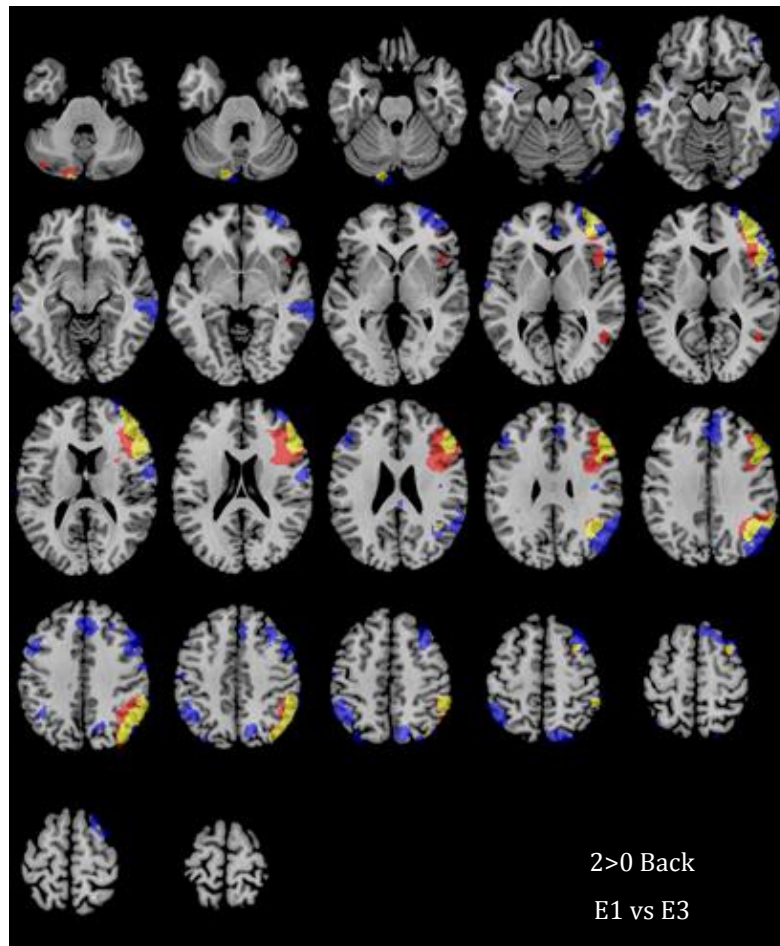
AV17

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



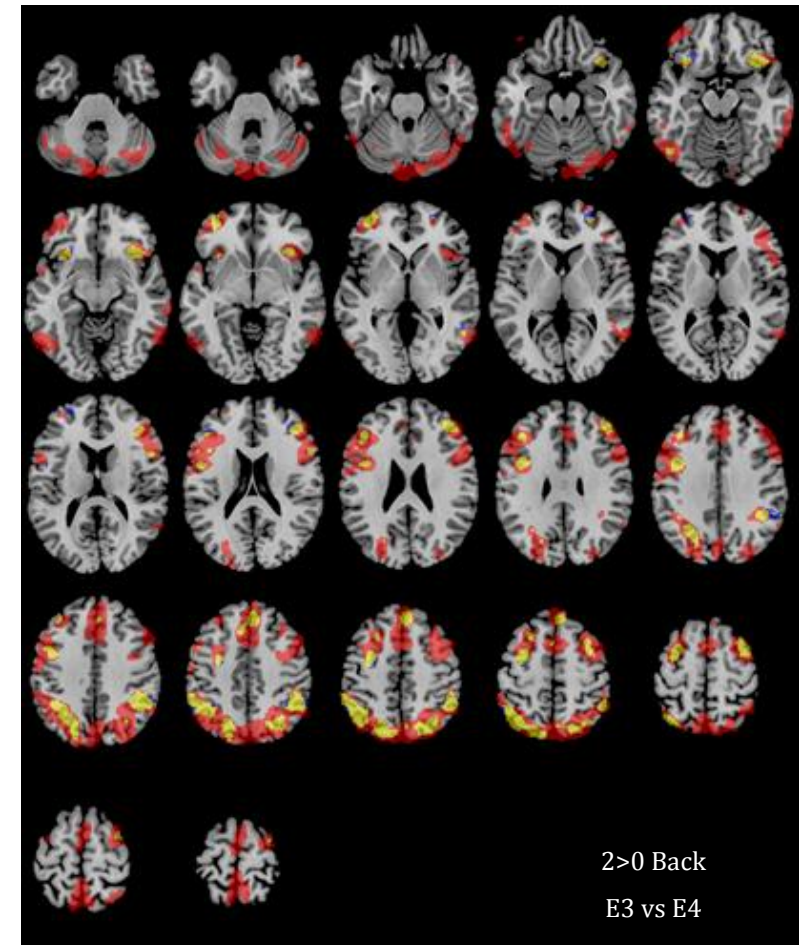
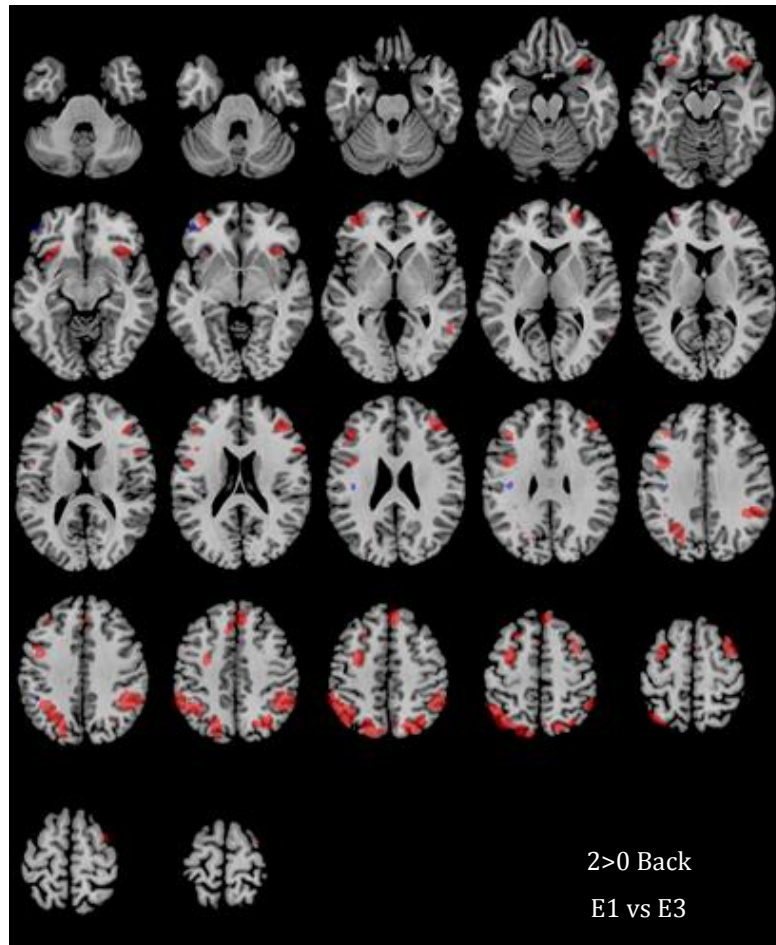
OG19

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



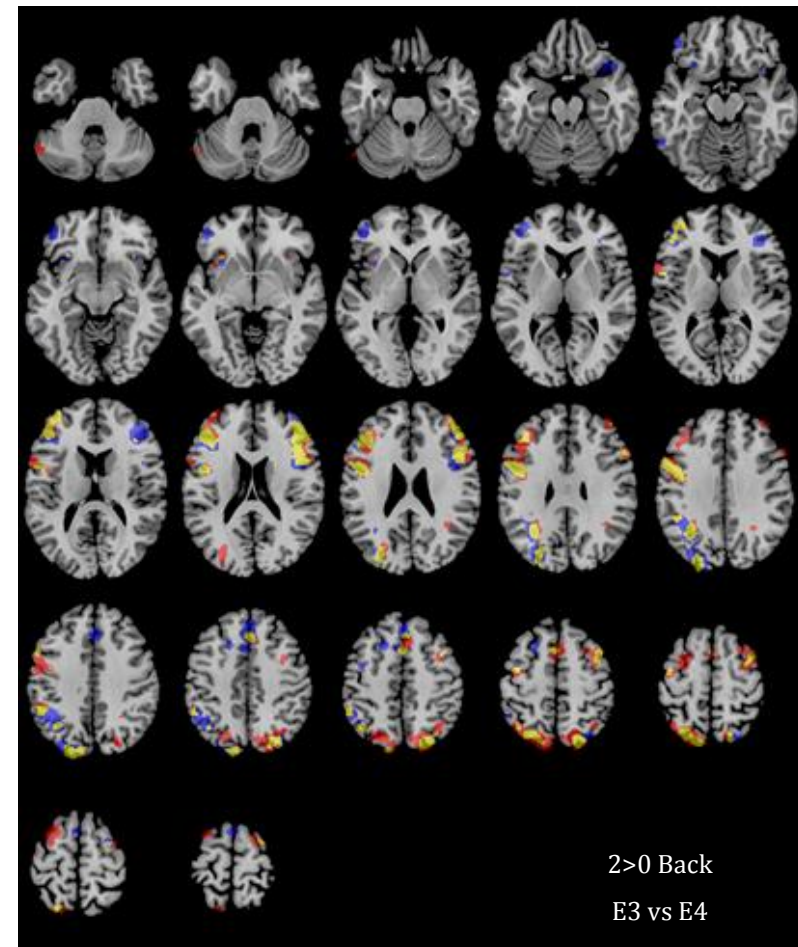
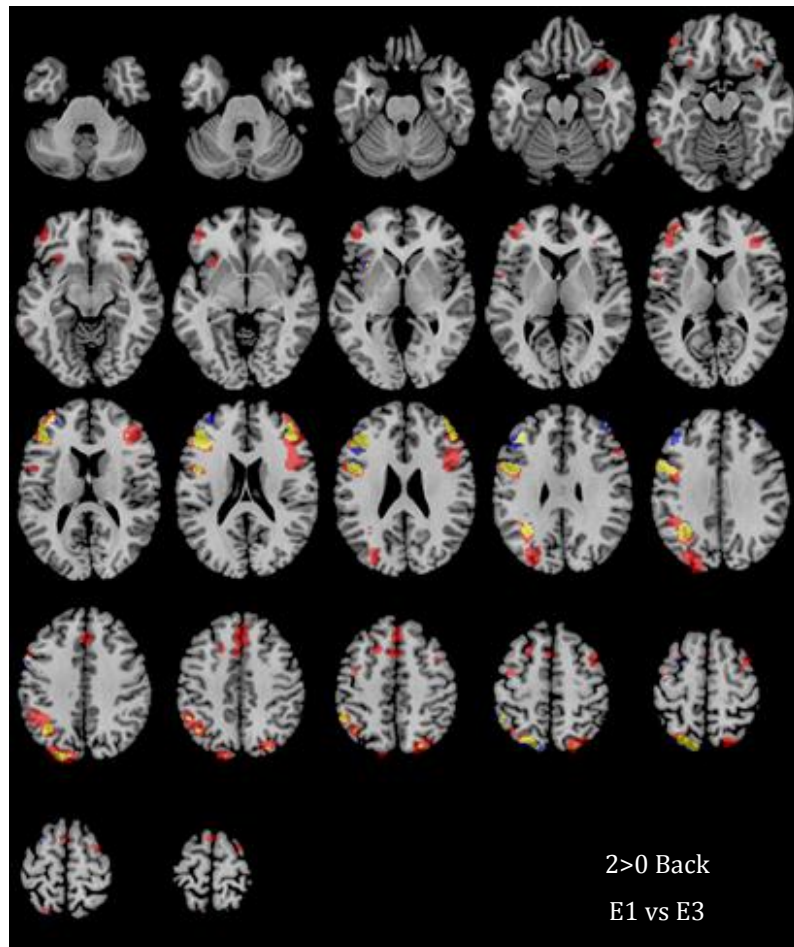
NB01

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



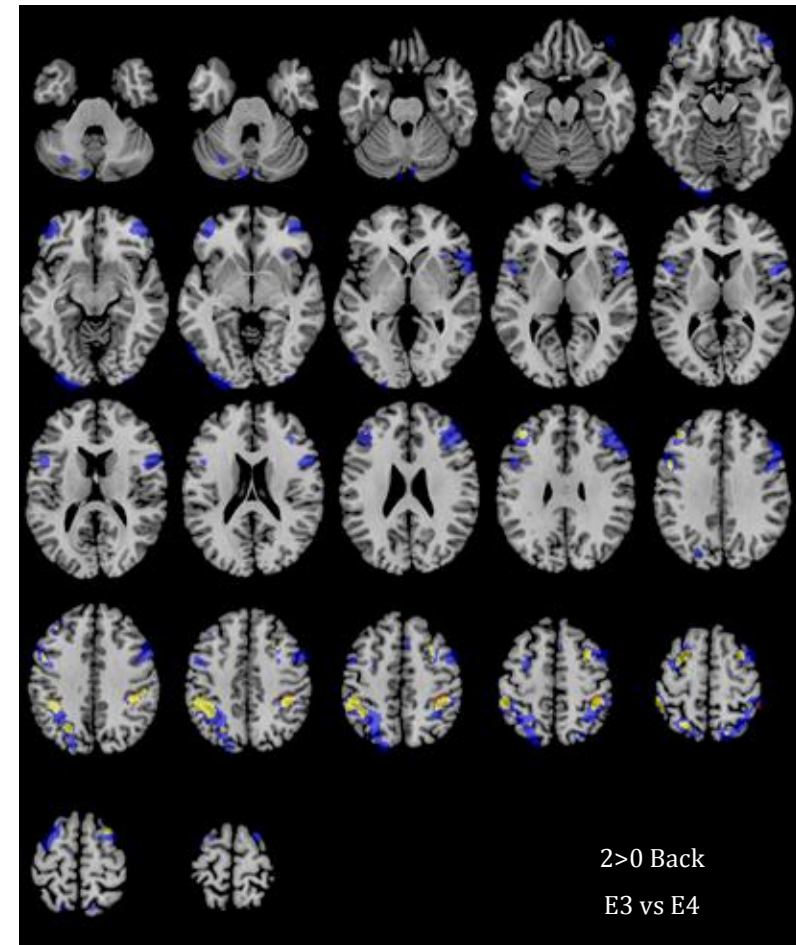
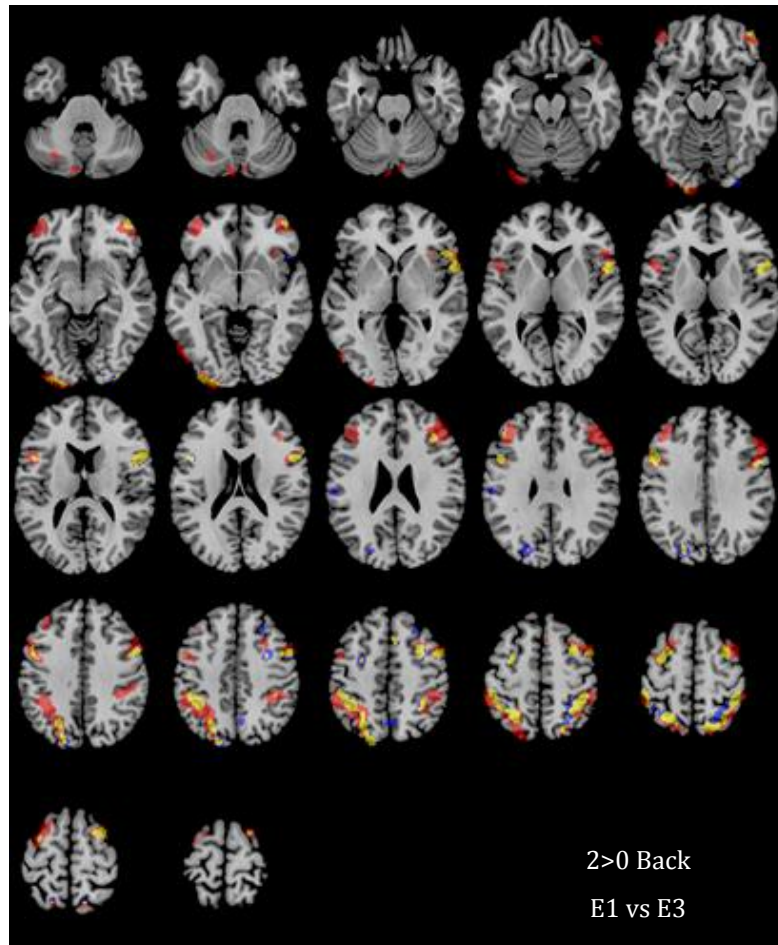
SM05

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



JM07

- Voxel ACTIVÉ
- Voxel CONSTANT
- Voxel NON ACTIVÉ



ANNEXE 8 : CLASSIFICATION DE FAZEKAS ET SCHMIDT –ÉTUDE 4

Pour les anomalies de la substance blanche périventriculaire, scores correspondant aux caractéristiques suivantes :

0, pas de lésion

1, lésions en capuchon ou hypersignaux fins « caps or pencil thin lining »

2, halo périventriculaire « smooth halo »

3, hypersignaux irréguliers s'étendant à la substance blanche profonde

Pour les lésions de la substance blanche profonde, scores correspondant aux caractéristiques suivantes :

0, pas de lésion

1, lésions focales punctiformes

2, lésions focales légèrement confluentes

3, lésions largement confluentes

Pour le nombre de lésions de la substance blanche profonde, scores correspondant aux caractéristiques suivantes :

0, pas de lésion

1, 1 à 4 lésions

2, 5 à 9 lésions

3, >9 lésions

ANNEXE 9 : ECHELLE BOMBS (BRAIN OBSERVER MICRO BLEED SCALE)- ETUDE 4

Flowchart for BOMBS rating:

```

graph TD
    Q1[Are there any BMBs* ?] -- No --> Stop[Stop]
    Q1 -- Yes --> Q2[Are there 1-2 BMBs?]
    Q2 -- Yes --> Box[Beware common BMB rating problems:  
• Flow voids in small cortical vessels [check T2/FLAIR]  
• Hypointensity at site of deep perforators from proximal MCA  
• Symmetrical hypointensity in globi pallidi [check CT: calcium?]  
• Rate as 'uncertain' if pale or in a position susceptible to partial volume effects [adjacent to petrous temporal bone or orbit]  
• Beware rating only 1 or 2 BMBs <5mm ['uncertain' if in doubt]]
    Q2 -- No --> Q3[Uncertain about any BMBs?]
    Q3 -- Yes --> Box
    Q3 -- No --> Rate[Rate]
  
```

Beware common BMB rating problems:

- Flow voids in small cortical vessels [check T2/FLAIR]
- Hypointensity at site of deep perforators from proximal MCA
- Symmetrical hypointensity in globi pallidi [check CT: calcium?]
- Rate as 'uncertain' if pale or in a position susceptible to partial volume effects [adjacent to petrous temporal bone or orbit]
- Beware rating only 1 or 2 BMBs <5mm ['uncertain' if in doubt]

	Right		Left	
	Certain	Uncertain	Certain	Uncertain
► Cortex / grey-white junction¹				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
► Subcortical white matter²				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
► Basal ganglia grey matter³				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
► Internal and external capsule				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
► Thalamus				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
► Brainstem				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
► Cerebellum				
Number of BMBs <5mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

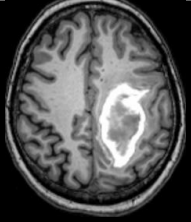
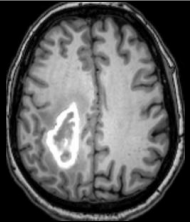
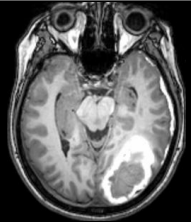
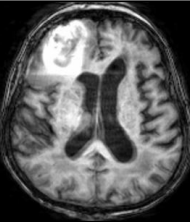
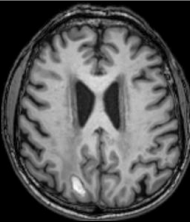
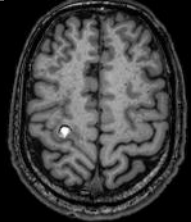
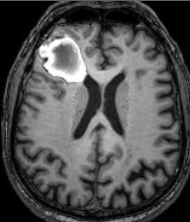
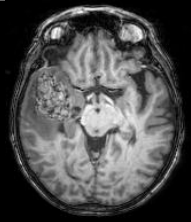
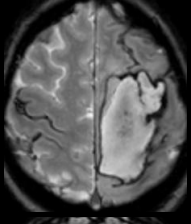
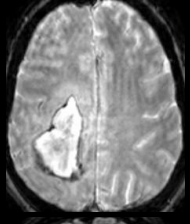
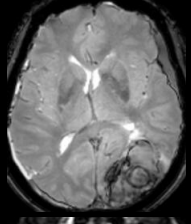
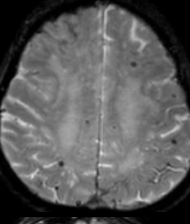
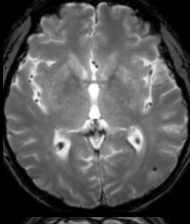
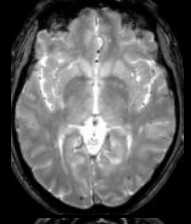
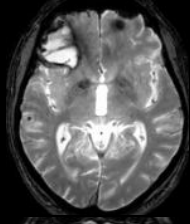
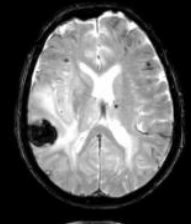
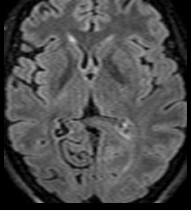
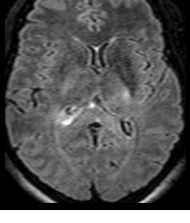
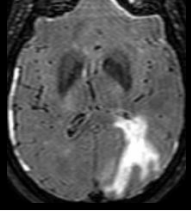

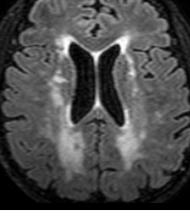
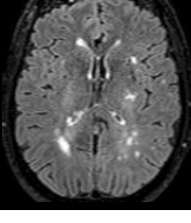
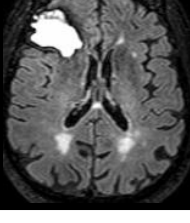
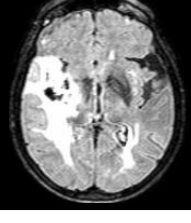
* Small, homogeneous, round foci of low signal intensity on T2*-weighted images of less than 10 mm in diameter. Low signal on T2* within infarcts or haemorrhagic strokes are not counted as BMBs.

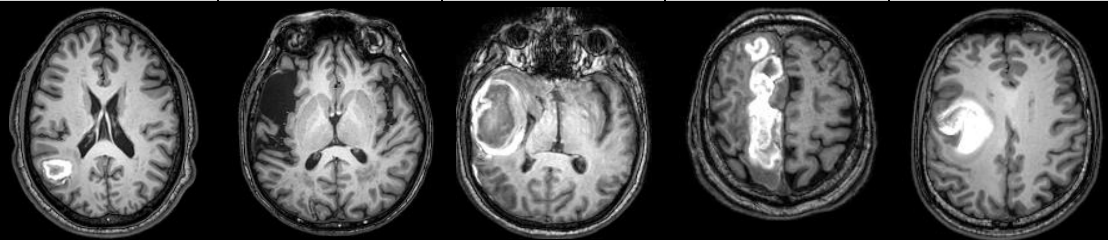
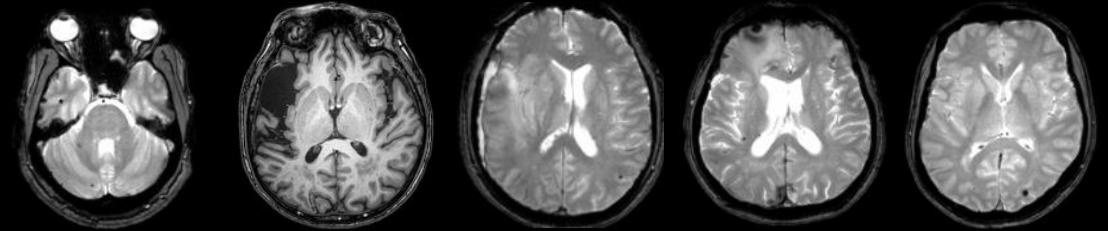
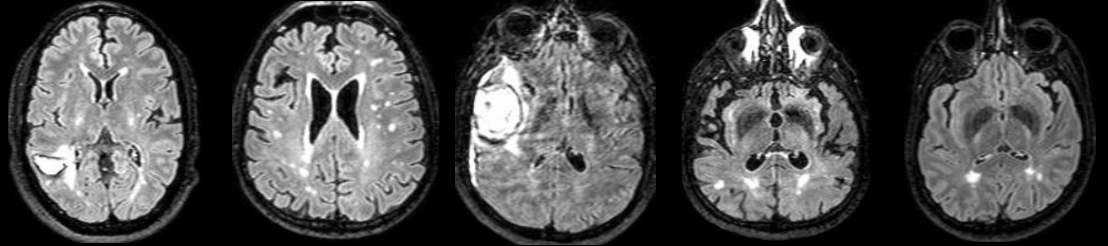
¹ Includes subcortical BMBs that touch the grey-white matter junction.

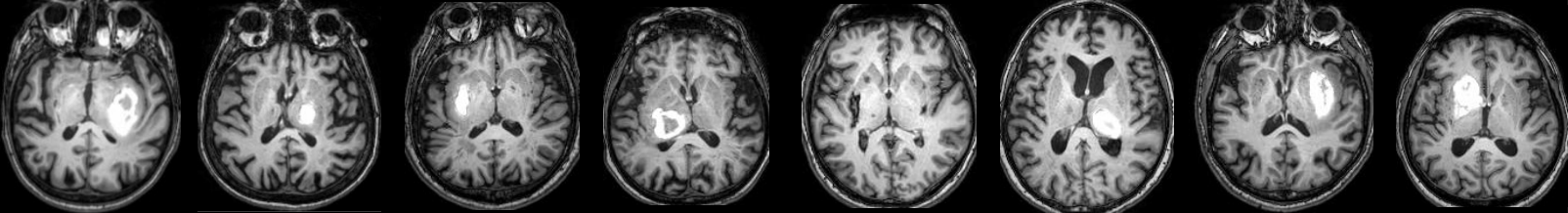
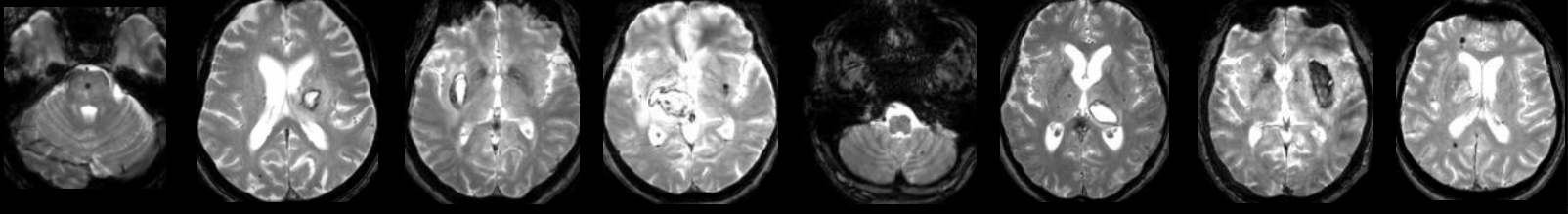
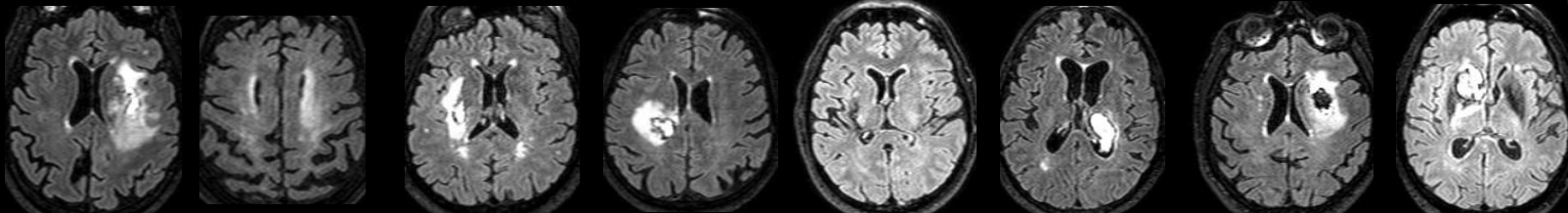
² Includes periventricular white matter and deep portions of the centrum semiovale

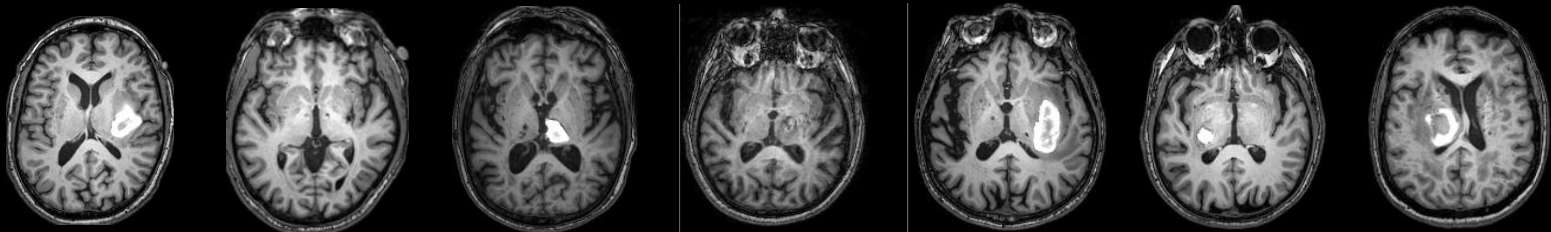
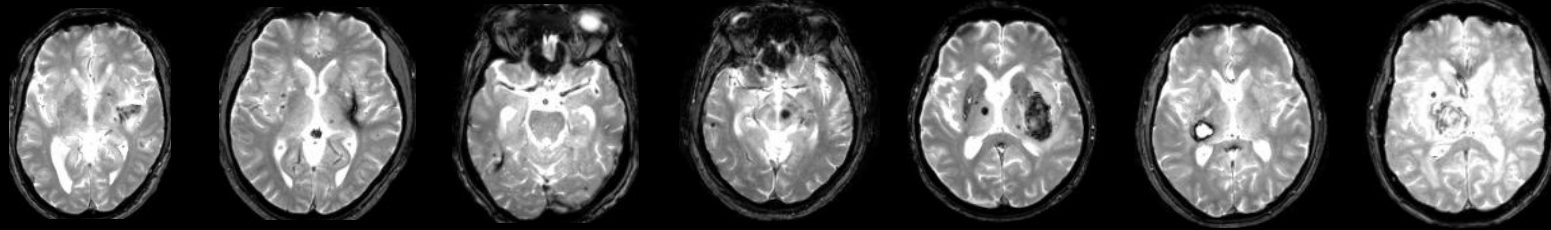
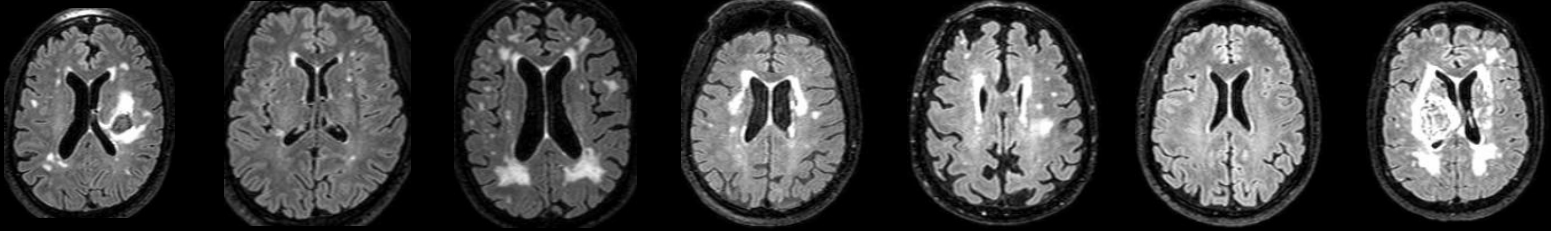
³ Caudate and lentiform nuclei

ANNEXE 10 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES, MORPHOLOGIQUES ET IMAGERIE DES HEMORRAGIES INTRACEREBRALES PRIMAIRES- ETUDE 4

HIC csc.	FB01	JB02	MC04	MG06	JM08	JC12	PK13	SB16
Sexe	F	F	F	F	M	M	M	F
Age	59	57	70	83	63	66	79	75
NSC	5	11	9	9	12	9	14	11
Apo. E	E3/E3	E3/E3	E3/E4	E3/E3	E3/E3	E3/E4	E2/E3	E2/E3
Volume (mm ³)	61127	50557	43498	31930	1041	1012	36084	45809
Sidérose corticale	+	-	-	+	-	-	+	+
BOMBS	0	0	0	46	19	12	2	26
Fazekas	3 (1/1/1)	3 (1/1/1)	4 (2/1/1)	9 (3/3/3)	9 (3/3/3)	8 (2/3/3)	8 (3/2/3)	9 (3/3/3)
Délai HIC - IRM	J22	J17	J7	J10	J21	J3	J39	J3
IRM, T1								
IRM, T2*								
IRM, FLAIR								
Diagnostic clinique	AAC possible	AAC possible	AAC probable	AAC probable	AAC probable	AAC probable	AAC probable	AAC probable

	KN19	LL22	JM25	FM27	RD29
Sexe	M	M	M	M	M
Age	45	71	59	74	34
NSC	14	12	9	9	16
Apo. E	E3/E3	E3/E3	E3/E4	E2/E3	E3/E3
Volume (mm³)	11491	50049	80507	59800	34158
Sidérose corticale	-	-	+	+	-
BOMBS	27	117	2	4	7
Fazekas	8 (3/2/3)	8 (3/2/3)	4 (1/1/2)	6 (1/2/3)	4 (1/1/2)
Délai HIC - IRM	J25	J435	J18	J22	J9
IRM, T1					
IRM, T2*					
IRM, FLAIR					
Diagnostic clinique	AAC probable	AAC probable	AAC probable	AAC probable (anatomopathologie)	AAC probable

HIC p.	TB03	CB05	RM09	JQ10	FC14	PN15	RD18	BV20
Sexe	M	F	M	F	M	M	M	M
Age	45	82	52	68	40	51	71	69
NSC	11	9	11	9	9	15	20	11
Apo. E	E3/E3	E3/E3	E2/E3	E3/E4	E3/E3	E3/E3	E3/E4	E3/E3
Volume (mm ³)	21795	2352	4861	13247	5159	11566	16901	12170
Sidérose	-	-	-	-	-	-	-	+
BOMBS	4	1	0	2	2	6	1	16
Fazekas	6 (2/2/2)	7 (2/2/3)	7 (2/2/3)	1 (1/0/0)	4 (1/1/2)	6 (1/2/3)	4 (2/1/1)	3 (1/1/1)
Délai HIC - IRM	J10	J23	J17	J12	J80	J15	J7	J16
IRM, T1								
IRM, T2*								
IRM, FLAIR								
Diagnostic clinique	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC

	AD21	ML23	DH24	PM26	AD28	GB31	PL32
Sexe	M	M	M	M	M	M	F
Age	64	49	65	75	84	71	65
NSC	17	11	10	9	9	20	9
Apo. E	E3/E3	E3/E3	DM	E3/E3	E3/E3	E3/E3	E3/E3
Volume HIC (mm³)	14067	653	3510	3270	17147	3606	16415
Sidérose corticale	-	-	-	-	-	-	-
BOMBS	3	15	6	16	9	0	24
Fazekas	7 (2/2/3)	7 (2/2/3)	9 (3/3/3)	9 (3/3/3)	7 (2/2/3)	0	9 (3/3/3)
Délai HIC - IRM	19	1634	135	13	17	124	19
IRM, T1							
IRM, T2*							
IRM, FLAIR							
Diagnostic clinique	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC	pas d'AAC

ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX :

NEUROPSYCHOLOGIE, IMAGERIE MULTIMODALE, REMÉDIATION COGNITIVE ET TRAITEMENT

PHARMACOLOGIQUE

Résumé

Si les séquelles fonctionnelles des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) sont fréquentes et responsables de déficits moteur, sensitif et langagier, les séquelles cognitives invisibles, contribuent au handicap. Tout au long de ce travail, nous dessinerons le profil neuropsychologique de patients victimes d'un accident ischémique transitoire, d'un AVC ischémique et hémorragique. Nous verrons ensuite dans quelles mesures les mécanismes de plasticité cérébrale sont mis en jeu dans l'ischémie cérébrale et comment il est possible de moduler les réseaux fonctionnels de la cognition via une prise en charge en remédiation cognitive. Il s'agira enfin d'aborder la physiopathologie des hémorragies intracérébrales à l'aide de marqueurs clinique, anatomique et moléculaire dans le but de mieux caractériser l'étiologie de la maladie et ainsi aider au diagnostic clinique.

Mots clés : Accident Vasculaire Cérébral, Cognition, Imagerie, Remédiation Cognitive, Pharmacologie, Amyloïde vasculaire

Abstract

If the functional outcomes of stroke are common and closely related to motor, sensory and language deficits, cognitive disorders, invisible, contribute significantly to the disability and are still poorly understood in the general population. Throughout this work, we will draw the neuropsychological profile of patients victim of a transient ischemic attack, ischemic and hemorrhagic stroke. We will then see in which extend the mechanisms of brain plasticity are involved in cerebral ischemia, and how it is possible to modulate the functional networks of cognition thru cognitive remediation. We will finally discuss the pathophysiology of intracerebral hemorrhage using clinical, anatomical and molecular markers in order to better characterize the etiology of the disease and thus help clinical diagnosis.

Key words: Stroke, Cognition, Imaging, Cognitive Remediation, Pharmacology, Vascular amyloid